КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 2, 2025 г.

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of Research and Clinical Practice

No 2, 2025

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

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

Учредитель и издатель:
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А
Тел.: +7(499) 140-29-54
Редакция:
E-mail: km@cgma.su
Сайт: 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: О.В. Глазкова
Дизайнер: Н.Н. Никашин

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

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

Publishing House:
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs
Address: Marshala Timoshenko str., 19 -1A, Moscow, 121359, Russia
Tel.: +7(499) 140-29-54
Contact information:
E-mail: km@cgma.su
Web : www.kremlin-medicine.ru
Managing Editor: A. Yakushenkova
Scientific Expert Group: A.P. Iosava, S.M. Kryzhanovskiy, M.A. Berestovoy
Commissioning Editor: N.A. Ramos
Corrector: O.V. Glazkova
Art Designer: N.N. Nikashin

CONTENTS
No 2, 2025

Original article

СОДЕРЖАНИЕ
№ 2, 2025

Оригинальная статья

СОДЕРЖАНИЕ
№ 2, 2025

Обзорная статья

CONTENTS
No 2, 2025

Review

CONTENTS
No 2, 2025

Lecture

Clinical case

СОДЕРЖАНИЕ
№ 2, 2025

Лекция

Клинический случай

СОДЕРЖАНИЕ
№ 2, 2025

Разное

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 2, 2025

Miscellaneous

Подписано в печать 16.06.2025 г.
Формат 60×90 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Уч.-изд. листов 18,6. Усл -печ. листов 19. Тир. 1000.
Зак. 25-0323.
Полиграфическое исполнение журнала –
ООО «Медиаколор»

ISSN 1818-460X

DOI: 10.48612/cgma/5n9h-ab19-gnab

ДОСТУП К ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ СРЕДИ ИНОСТРАННЫХ ТРУДОВЫХ МИГРАНТОВ: ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПЯТСТВИЙ И СТРАТЕГИИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

А.С. Москвичева[2*], Д.Р. Давидов[2], И.Б. Шикина[1], М.Г. Вершинина[1]

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

[2] НОЧУ ВО «Московский университет «Синергия»

THE ACCESSIBILITY TO VACCINATION AMONG MIGRANT WORKERS: RESEARCH ON BARRIERS AND STRATEGIES TO OVERCOME THEM

A.S. Moskvicheva[2*], D.R. Davidov[2], I.B. Shikina[1], M.G. Vershinina[1]

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

[2] Non-state private educational institution of higher education, Moscow University „Synergy", Moscow, Russia

***E-mail:** md.mac@yandex.ru

Аннотация

Введение. Трудовая миграция в Московскую область остается значимым фактором эпидемиологических рисков. Несмотря на важность вакцинопрофилактики, мигранты сталкиваются с ограничениями в доступе к некоторым медицинским услугам. **Цель исследования –** выявить ключевые барьеры доступа к вакцинации среди трудовых мигрантов Московской области и предложить пути их преодоления. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование 383 трудовых мигрантов (критерии включения: возраст 18+, отсутствие полиса обязательного медицинского страхования, легальный статус). Использованы методы описательной статистики, критерий хи-квадрат и V Крамера для анализа связи социально-демографических факторов с отношением к вакцинации. **Результаты.** Выявленные барьеры для получения медицинской помощи: несовпадение графика работы пунктов вакцинации с графиком работы мигрантов (39.9%), дефицит информации (30.0%), страх побочных эффектов (49.9%), опасение взаимодействия с миграционными службами (9.9%). Чаще добровольно отказываются от вакцинации мигранты из группы 18–25 лет (37.3%). Работники строительной сферы более привержены к вакцинации (40.2%) по сравнению с долей отказов мигрантов из сферы услуг и сельского хозяйства. **Обсуждение.** Результаты представленного исследования согласуются с международными исследованиями, подчеркивающими роль языковых, культурных и правовых барьеров. Эффективными мерами для проведения профилактических мероприятий могут стать: организация мобильных пунктов вакцинации, вовлечение общин в распространение информации, исключение требований, связанных с миграционным статусом. **Заключение.** Для повышения охвата вакцинацией среди мигрантов необходимы гибкий график работы медицинских организаций, культурно адаптированные информационные кампании.

Ключевые слова: трудовые мигранты, вакцинопрофилактика, барьеры вакцинации, социальные детерминанты здоровья.

Abstract

The labor migration to the Moscow Region remains a significant factor in epidemiological risks. Despite the importance of vaccination, migrants face limitations in accessing health services. **Purpose.** To identify key barriers of the accessibility to vaccination among migrant workers in the Moscow Region and to suggest ways to overcome them. **Materials and methods.** A survey was conducted among 383 migrant workers (aged 18+, no compulsory medical insurance policy, legal status). Descriptive statistics, the chi-square test, and Cramer's V were used to analyze the relationship between socio-demographic factors and attitudes toward vaccination. **Results.** The basic revealed barriers were: discrepancy between the schedule of work-hours and vaccination points (39.9%), lack of information (30.0%), fear of side effects (49.9%), and concerns on interacting with the migration services (9.9%). The highest refusal to be vaccinated was recorded in the 18–25 age group (37.3%). Construction workers were more likely to be vaccinated (40.2%), while in the service and agricultural sectors, proportion of refusals was higher. **Discussion.**The obtained results are consistent with the results of similar international researches which highlight the role of language, cultural and legal barriers. Effective measures may include: organization of mobile vaccination points, disseminating of the information in communities and elimination of requirements related to the migration status. **Conclusion.** To have better vaccination coverage among migrant workers, it is recommended to organize flexible working hours of health care facilities and to organize culturally adapted information campaigns.

Keywords: labor migrants, vaccination, barriers to vaccination, social health determinants.

Ссылка для цитирования: Москвичева А.С., Давидов Д.Р., Шикина И.Б., Вершинина М.Г. Доступ к вакцинопрофилактике среди иностранных трудовых мигрантов: исследование препятствий и стратегии их преодоления. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 6–9.

Введение

Российская Федерация (РФ) входит в пятерку наиболее привлекательных для миграции стран мира, согласно оценке Международной организации по миграции [1]. Наибольший приток внешней миграции наблюдается в Московскую область (МО): по данным за 2023 г., миграционный прирост за год в этот регион составил почти 30 тыс. человек[1].

Активное перемещение потоков населения земного шара значительно повышает эпидемические риски, что

продемонстрировала, например, вспышка инфекции COVID-19. При этом мигранты испытывают определенные затруднения при попытке получить медицинскую помощь профилактической направленности [2]. В международной и отечественной научной литературе активно обсуждаются основные причины низкой доступности и недостаточного охвата вакцинацией трудовых мигрантов, а также предлагаются способы изменения сложившейся ситуации [3, 4]. *Цель исследования* – оценка барьеров для доступа к вакцинопрофилактике трудовых мигрантов, проживающих на территории МО, а также предложение способов их преодоления на основании данных, полученных в ходе анализа результатов анкетирования, с учетом мирового опыта.

Материалы и методы

Исследование представляет собой опрос респондентов с использованием заранее утвержденных анкетных форм, состоящих из 15 вопросов закрытого типа (с возможностью выбора единственного варианта ответа). Анкетные формы были одобрены локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Котельниковская ГП» в августе 2024 г. Период проведения: сентябрь – ноябрь 2024 г. Всего в опросе приняли участие 383 человека, которые ответили на все 15 вопросов анкетной формы. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, отсутствие полиса обязательного медицинского страхования, наличие гражданства другой страны, проживание на территории РФ в течение большей части календарного года, легальный статус пребывания на территории РФ, достаточный для участия в опросе уровень владения русским языком (по самооценке респондента). Согласие на участие в исследовании каждый респондент давал в устной форме перед началом опроса. Анкетные формы заполняли привлеченные волонтеры синхронно с ответами респондента. Вопросы касались социально-демографической характеристики респондента с уточнением опыта предшествующей вакцинации или его отсутствием, отношения к необходимости вакцинации (согласие с фактом, что вакцинопрофилактику необходимо проводить; отрицание факта, что вакцинация нужна (потенциальный отказ от вакцинации в случае ее реального предложения)), основных гипотетических барьеров при попытке доступа к вакцинации (без конкретизации вакцины, ее производителя или заболевания, развитие которого она предотвращает) на территории РФ.

Полученные результаты обработаны статистически с выполнением поиска ассоциации между социально-демографическими характеристиками респондента и причинами согласия/несогласия с необходимостью вакцинации (и ее потенциальным выполнением или отказом от нее в реальных условиях) с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат, критерия V Крамера.

Результаты

Социально-демографическая характеристика участников исследования была представлена следующим образом: 204 (53.3%) участника были женского пола, 179 (46.7%) – мужского пола; 80 (20.9%) человек были в возрасте 18–25 лет, 130 (33.9%) человек – 26–35 лет, 120 (31.3%) человек – 36–45 лет, 53 (13.8%) человека – 46 лет и старше. Характер занятости респондентов был представлен следующим образом: сфера строительства (130 (33.9%) человек), сфера услуг (130 (33.9%) человек), сельское хозяйство/производство (90 (23.5%) человек), другое, в т.ч. обучающиеся (33 (8.6%) человека).

С необходимостью выполнения профилактических прививок были согласны 249 (65.0%) респондентов, не были согласны – 134 (35.0%) респондента. В качестве основных поводов для потенциального выполнения вакцинации участники исследования назвали требование работодателя – 153 (39.9%) человека, беспокойство о безопасности своего здоровья –134 (34.9%) человека, возможность беспрепятственно пересекать границу для поездок на родину – 96 (25.1%) человек. На вопрос об основных поводах, по которым они могли бы отказаться от вакцинации, респонденты наиболее часто сообщали о страхе побочных эффектов – 191 (49.9%) человек, недоверии к качеству вакцин и их защитному действию – 115 (30.0%) человек, религиозных убеждениях – 77 (20.1%) человек. На просьбу оценить основой барьер, который мог бы стать поводом для отказа от вакцинации или является трудно преодолимым при необходимости ее выполнения, участники исследования выделили невозможность посетить пункт вакцинации из-за несовпадения часов работы (графики работы участников опроса и медицинских организаций совпадали) – 153 (39.9%) человека; непонимание механизма организации вакцинации, недостаток понятной информации – 115 (30.0%) человек; возможный пропуск работы из-за побочных эффектов и осложнений – 77 (20.1%) человек; еще 38 (9.9%) опрошенных испытывали страх при обращении в государственные медицинские организации, опасаясь за валидность своих документов и информирования миграционных властей.

Пол участника исследования по результатам статистической обработки не оказывал влияния на решение о вакцинации или отказ от нее ($p > 0.05$). Расчеты влияния возраста и сферы деятельности респондента на согласие/отказ от вакцинации представлены в табл. 1 и 2.

На основании статистического расчета получена умеренная сила связи ($V = 0.31$) по шкале Крамера. Таким образом, наименьшую готовность к вакцинации демонстрировала группа трудовых мигрантов в возрасте 18–25 лет, в остальных группах была выявлена более высокая приверженность к профилактическим мероприятиям (табл. 1).

Полученное значение критерия V Крамера (0.185) указывает на слабую связь между сферой занятости и решением о вакцинации. Работники строительной сферы статистиче-

Таблица 1

Сопряженность возраста респондента с согласием или отказом от проведения вакцинации*

Возраст, лет	Согласие с необходимостью выполнения вакцинации, абс. (%), n = 249	Отрицание необходимости выполнения вакцинации, абс. (%), n = 134
18–25	30 (12.0)	50 (37.3)
26–35	100 (40.2)	30 (22.4)
36–45	80 (32.1)	40 (29.9)
≥ 46	39 (15.7)	14 (10.4)

** $p < 0.05$.*

Таблица 2

Сопряженность сферы занятости респондента с согласием или отказом от проведения вакцинации*

Сфера занятости	Согласие с необходимостью выполнения вакцинации, абс. (%), n = 249	Отрицание необходимости выполнения вакцинации, абс. (%), n = 134
Строительство	100 (40.2)	30 (22.4)
Сельское хозяйство/промышленность	50 (20.1)	40 (29.9)
Услуги	80 (32.1)	50 (37.3)
Другое	19 (7.6)	14 (10.4)

** $p < 0.05$.*

ски достоверно чаще готовы к вакцинации, нежели работники сферы услуг и сельского хозяйства (табл. 2).

Обсуждение

В настоящем исследовании не проводили уточнения конкретных направлений вакцинопрофилактики. Однако на примере исследования N. Bakunina и соавт. (2020) можно сделать вывод, что помимо угрозы, аналогичной сложившейся при вспышке пандемии COVID-19, не меньшую опасность представляют и другие инфекционные заболевания, например такие, как туберкулез, бремя которого нарастает в популяции мигрантов из стран бывшего Советского Союза. Авторы приведенной работы сообщают о высокой распространенности коморбидности, плохих бытовых и трудовых условий, низком уровне грамотности в вопросах здоровья и недостаточной, по различного рода причинам, доступности медицинской помощи в этой группе, что значительно повышает уровень угрозы новых вспышек инфекционных заболеваний. В качестве решения предлагаются усиление мониторинга состояния здоровья мигрантов и коррекция нормативно-правовой базы плановой медицинской помощи среди указанных лиц [5].

В настоящем исследовании не установлено достоверной ассоциации между полом респондента и его согласием или отказом от проведения вакцинации. Однако мировая практика систематически показывает более низкую доступность медицинской помощи для лиц женского пола, поэтому с целью исключения возможной дискриминации по половому признаку на эту группу рекомендовано обращать особое внимание [6].

Настоящее исследование выявило дефицит доступной и понятной информации о вакцинопрофилактике для трудовых мигрантов. В исследовании N.S. Pocock и соавт. (2020) изучались взаимодействие медицинских работников с трудовыми мигрантами и выявлялись основные проблемы их взаимопонимания, которые возникали при объяснении сложных медицинских аспектов и при получении осознанного информированного добровольного согласия от пациентов-мигрантов. Работники здравоохранения прибегали к использованию электронных переводчиков и жестов, пациентов-мигрантов просили приводить друзей, которые выступали в качестве неофициальных переводчиков во время консультаций. В том же исследовании поднимается важный вопрос баланса в соотношении оказания медицинской помощи мигрантам и коренному населению. С одной стороны, сдерживание использования ими медицинских услуг является опасным для коренного населения, потенциально приводит к большей нагрузке на систему здравоохранения при развитии экстренных состояний, а также противоречит принципам гуманности, с другой – опасения местного населения по поводу чрезмерного использования услуг мигрантами могут отчасти объяснять отсутствие политической поддержки этого направления, так как ставят вопрос об источниках финансирования, разделяя ответственность между работодателем, правительством или самим мигрантом. Наиболее реальной точкой воздействия, по мнению авторов научной публикации, являются культурно-языковые вмешательства на микроуровне, реализуемые через интегрированных в стране пребывания близких людей мигранта или представителей от общин [7]. Повышение уровня информированности мигрантов для увеличения охвата вакцинацией через личное взаимодействие (телефонные звонки и текстовые информационные рассылки) рекомендовано в исследовании G. Norman и соавт. [8].

Исследование причин низкой мотивированности мигрантов к проведению вакцинации, выполненное в Северной Америке, дает основание сделать вывод: мигранты непропорционально часто сталкиваются с с диспропорциональным охватом при прохождении вакцинации. Распространенными факторами, способствующими нежеланию вакцинироваться, являются дезинформация, недоверие, отсутствие знаний о вакцинах, опасения по поводу безопасности, личные убеждения (например, культурные/религиозные убеждения и социальные нормы), языковые барьеры, иммиграционный статус и отсутствие доступа к услугам вакцинации. Процент охвата вакцинацией линейно повышался с возрастом респондентов до достижения ими нетрудоспособного возраста, в котором доля вакцинированных вновь снижалась. Авторы статьи подчеркивают необходимость продвижения вакцинации среди этих групп населения культурно приемлемым и деликатным образом, разработки программ обучения и кампаний по информированию о вакцинации с учетом языкового и культурного разнообразия иммигрантского населения [9]. Такие программы могут помочь устранить проблемы и барьеры, мешающие иммигрантам получить доступ к вакцинам [10]. Основные препятствия доступа к вакцинации, выявленные в настоящем исследовании, согласуются с мнением зарубежных коллег: преодоление выявленных барьеров является обязательством в рамках соблюдения международных прав человека и должно включать повышение финансирования программ по вакцинопрофилактике и разработке новых вакцин, создание общедоступных программ вакцинации и проведение санитарного обучения населения (в том числе трудовых мигрантов) для повышения уровня грамотности в вопросах здоровья, обеспечение достаточного количества медицинских работников для повышения доступности вакцинации и разработку мер по нивелированию дискриминации по национальному признаку, а также введения системы учета охвата вакцинацией вновь прибывшего населения (в том числе с учетом «догоняющей» вакцинации) [11]. Похожие данные получены в исследовании коллег из Пакистана: общины беженцев и мигрантов сталкиваются со значительными проблемами при проведении вакцина-

ции [12]. Препятствия, представленные в данной работе, включают ложное представление о безопасности и эффективности вакцин, страхи побочных эффектов и недоверие, распространяемое некоторыми религиозными лидерами. Участники опроса сталкивались с отказами от вакцинации во многих медицинских центрах, несмотря на правительственные директивы, разрешающие вакцинацию для тех, у кого нет компьютеризированных национальных удостоверений личности. Усилия правительства по информированию и повышению осведомленности мигрантов оказались недостаточны, затрудняли доступ также страх идентификации и депортации, длительное время ожидания в центрах вакцинации и отсутствие женщин-медиков в общинах со строгими гендерными нормами. Многие участники также сообщали, что с них взимали плату за вакцинацию, что приводило к снижению числа вакцинируемых. Несмотря на эти проблемы, среди мигрантов есть достаточно много тех, кто мотивирован на вакцинацию из-за требований на рабочем месте, влияния сверстников или личных проблем со здоровьем. Например, занятость в сфере строительства и производства повышала вероятность вакцинации сотрудника, что совпадает с результатами нашего исследования. Одна из причин повышения числа вакцинированных – организации выездных пунктов вакцинации на рабочих местах [12].

Каждый десятый участник исследования связывал процесс вакцинации с потенциальным взаимодействием с миграционными службами и испытывал неуверенность в своем миграционном статусе. Страх обращения за медицинской помощью, в том числе профилактической, из-за неуверенности в легальности своего миграционного статуса характерен не только для РФ. Например, в странах Латинской Америки выявлено расхождение между заявляемой доступностью вакцинации и полученными при обращении в медицинские организации документами. Кроме того, в исследовании сообщается, что такая ситуация приводит не только к реальным, но и к потенциальным ограничениям: мигрант не интересуется даже доступной информацией о вакцинации из-за неуверенности в ее практической выполнимости. Для решения проблемы авторы представленной работы рекомендуют включение мигрантов в национальные прививочные планы [3].

Заключение

Основными барьерами для повышения охвата вакцинацией трудовых мигрантов являются временные затруднения (несовпадение графика работы мигранта и пункта вакцинации); дефицит информации профилактической направленности; страх побочных эффектов и осложнений; опасение возможности контакта с миграционными властями. Возможными путями решения могут являться расширение доступа трудовых мигрантов к вакцинопрофилактике, распространение культурно адаптированной и доступной информации через социальные взаимодействия и общины.

Литература

1. MCauliffe M., Oucho L.A. (eds.), 2024. World migration report 2024. International organization for migration (IOM), Geneva. ISBN 978-92-9268-969-8.
2. Москвичева А.С. и др. Отношение населения к вакцинопрофилактике инфекционных заболеваний отдельных социально-демографических групп населения. – Казань: ООО «Бук». – 2025. – С. 144. [Moskvicheva A.S. et al. Attitude of the population towards vaccine prevention of infectious diseases of certain socio-demographic groups of the population. – Kazan': OOO "Buk". – 2025. – P. 144. In Russian]. ISBN 978-5-00254-025-9.
3. Bojorquez-Chapela I. et al. Incorporating migrants into National COVID-19 Vaccination plans in Latin America: a comparative analysis of policies in seven countries // J. Migr. Health. – 2023. – V. 9. – P. 100207. DOI: 10.1016/j.jmh.2023.100207.
4. Бузин В.Н. и др. Отношение к вакцинопрофилактике ковид-19 пациентов и сотрудников женских консультаций // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2024. – Т. 70. – № 2. – С. 6. [Buzin V.N. et al. Attitudes towards vaccination prevention of Covid-19 of patients and staff of antenatal clinics // Social aspects of public health [online publication]. – 2024. – V. 70. – No 2. – P. 6. In Russian]. DOI: 10.21045/2071-5021-2024-70-2-6.
5. Bakunina N. et al. Health of refugees and migrants from former Soviet Union countries in the Russian Federation: a narrative review // Int. J. Equity Health. – 2020. – V. 19. – No 1. – P. 180. DOI: 10.1186/s12939-020-01279-0.
6. Gilchrist A. Factors affecting women's access to primary care in the United States since the Affordable Care Act: A mixed-methods systematic review // PLoS One. – 2024. – V. 19. – No 12. – P. e0314620. DOI: 10.1371/journal.pone.0314620.
7. Pocock N.S. et al. Moving towards culturally competent health systems for migrants? Applying systems thinking in a qualitative study in Malaysia and Thailand // PLoS One. – 2020. – V. 15. – No 4. – P. e0231154. DOI: 10.1371/journal.pone.0231154.
8. Norman G. et al. Interventions to increase vaccination in vulnerable groups: rapid overview of reviews // BMC Public Health. – 2024. – V. 24. – No 1. – P. 1479. DOI: 10.1186/s12889-024-18713-5.
9. Ходакова О.В. и др. Особенности информационной работы с некоторыми социально-демографическими группами населения по вакцинопрофилактике инфекционных заболеваний: методическое пособие. – М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. – 2024. – 55 с. [Hodakova O.V. et al. Features of information work with certain socio-demographic groups of the population on vaccine prevention of infectious diseases: methodical manual. M.: FGBU "CNIIOIZ" Minzdrava Rossii. – 2024. – 55 p. In Russian].
10. Wong J. et al. Vaccine Hesitancy among Immigrants: a narrative review of challenges, opportunities, and lessons learned // Vaccines (Basel). – 2024. – V. 12. – No 5. – P. 445. DOI: 10.3390/vaccines12050445.
11. Litins'ka Y. Breaking vaccination barriers among migrants? Human rights and crisis preparedness // Med. Law Rev. – 2025. – V. 33. – No 1. – P. fwaf004. DOI: 10.1093/medlaw/fwaf004.
12. Padhani Z.A. et al. A qualitative study on behavioral and social drivers of COVID-19 vaccine amongst refugees and migrants in Pakistan // PLOS Glob. Public Health. – 2025. – V. 5. – No 4. – P. e0004444. DOI: 10.1371/journal.pgph.0004444.

DOI: 10.48612/cgma/erd5-4trk-84xd

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.А. Абрамов[1*], А.Ю. Бражников[1], К.И. Плахова[2, 3], Н.И. Брико[1]

[1] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

[2] ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва

[3] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

ASSESSMENT OF THE FACTORS INFLUENCING THE RISK OF COMPLICATIONS IN UROGENITAL CHLAMYDIAL INFECTION

A.A. Abramov[1*], A.Yu. Brazhnikov[1], K.I. Plakhova[2, 3], N.I. Briko[1]

[1] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

[2] State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

[3] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

***E-mail:** aleksey190699@bk.ru

Аннотация

Урогенитальная хламидийная инфекция (УХИ) является одной из наиболее распространенных инфекций, вызываемых бактерией *Chlamydia trachomatis* и передаваемых половым путем. Хламидийная инфекция, как правило, протекает бессимптомно или малосимптомно и может приводить к развитию осложнений со стороны репродуктивных органов как у мужчин, так и у женщин. Несмотря на непрерывное снижение заболеваемости в Российской Федерации, согласно официальной статистике, в Москве наблюдается рост уровня заболеваемости: с 10 до 13.1 случая УХИ на 100 тыс. населения в период с 2018 по 2021 г. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 1201 пациента, обратившегося за обследованием и лечением урогенитальной хламидийной инфекции различной локализации в ФГБУ ГНЦДК Минздрава России за период с 2005 по 2022 г. **Результаты и обсуждение.** По результатам логистической регрессии с взвешиванием выявлена ассоциация между возникновением осложнений, обозначенных диагнозом А56.1 по МКБ, и наличием ветряной оспы в анамнезе (ОШ = 3.34), несовершеннолетием (ОШ = 2.03) и женским полом (ОШ = 2.75). **Заключение.** На основании результатов исследования можно рекомендовать акцентировать внимание скрининговых программ на несовершеннолетних девушках для предотвращения развития осложнений, отрицательно влияющих на репродуктивную систему. Однако дальнейшая разработка и внедрение таких программ нуждаются в дополнительных исследованиях и обсуждениях.

Ключевые слова: эпидемиология; инфекции, передаваемые половым путем; урогенитальный хламидиоз; осложнения; факторы риска.

Abstract

Urogenital Chlamydia infection (UCI) is one of the most common sexually transmitted infections caused by the bacterium *Chlamydia trachomatis.* Chlamydial infections are typically asymptomatic or mildly symptomatic but can lead to complications affecting the reproductive organs in both men and women. Despite a steady decline in the overall incidence in the Russian Federation, official statistics indicate a rise in UCI cases in Moscow, from 10 to 13.1 cases per 100 000 population between 2018 and 2021. **Materials and Methods.** 1 201 patients visited the State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology under the Ministry of Health of the Russian Federation between 2005 and 2022 for examination and treatment for UCI of various location . **Results and Discussion.** The logistic regression with weighting revealed associations between the development of complications coded as A56.1 in ICD-10 and chickenpox history (OR = 3.34), underage (OR = 2.03), and female sex (OR = 2.75). **Conclusions.** Based on the study results, it is recommended to focus screening programs on underage girls to prevent complications that adversely affect their reproductive system. However, further development and implementation of such programs require additional research and discussion.

Keywords: epidemiology, sexually transmitted infections, urogenital chlamydia, complications, risk factors.

Ссылка для цитирования: Абрамов А.А., Бражников А.Ю., Плахова К.И., Брико Н.И. Оценка факторов, влияющих на риск возникновения осложнений урогенитальной хламидийной инфекции. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 10–14.

Введение

Урогенитальный хламидиоз – одна из широко распространенных во всем мире инфекций, передаваемых половым путем (по оценкам ВОЗ, в 2020 г. в мире зарегистрировано 129 млн новых случаев хламидиоза) [1]. Поскольку инфекция часто протекает с малым количеством симптомов или бессимптомно, это затрудняет ее своевременное выявление и лечение. В результате хламидийная инфекция может приводить к тяжелым последствиям для репродуктивного здоровья, таким как воспалительные заболевания органов малого таза, внематочная

беременность и трубное бесплодие [2]. Своевременное лечение хламидийной инфекции предотвращает последующее развитие неблагоприятных осложнений и дальнейшее ее распространение половым путем [3].

Несмотря на известное отрицательное влияние хламидийной инфекции на репродуктивное здоровье человека, официальный статистический учет больных урогенитальным хламидиозом в Российской Федерации (РФ) не всегда охватывает все случаи инфекции. По данным эпидемиологических исследований, проведенных на выборках из различных групп населения, распространенность заболевания в стране оценивается в пределах от 3.8 до 7.1% (3800–7100 на 100 тыс. населения), что сравнимо с исследованиями, проведенными в странах Европы и Северной Америки [4–8].

По официальной статистике, в РФ заболеваемость снизилась с 95.4 до 17.8 на 100 тыс. населения с 2005 по 2021 г. При этом уровень заболеваемости варьирует в зависимости от субъекта РФ. Так, в Москве регистрируется рост заболеваемости с 10 до 13.1 на 100 тыс. населения с 2018 по 2021 г. [9–11].

Материалы и методы

Методом сплошной выборки были собраны анамнестические сведения 1201пациента, обратившегося за обследованием на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), с последующим установлением диагноза и лечением урогенитальной хламидийной инфекции (УХИ) (код МКБ-10 А56.0–8) различной локализации в Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии за период с 2005 по 2022 г.

Для изучения факторов, которые могут влиять на риск возникновения осложнений, выбрано исследование по типу «случай – контроль». Для изучения независимого влияния каждого из рассматриваемых факторов использовали логистическую регрессию, для повышения точности результатов использовали логистическую регрессию с применением взвешивания (вес, придаваемый переменным при изучении факторов, влияющих на осложнения = 34.08). В качестве зависимой переменой выбрана форма урогенитальной хламидийной инфекции.

В исследование включали пациентов с аногенитальной локализацией хламидийной инфекции (диагнозы А56.0 и А56.1). Критериям отбора соответствовали 1125 человек, из них 1092 пациента (90.9%, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 89.3–92.5) имели диагноз хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта (А56.0) и были отнесены в группу пациентов без осложнений (группа сравнения). А 33 (2.7%, 95% ДИ 1.9–3.8) пациента имели диагноз хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов (А56.1) и были отнесены в группу пациентов с осложнениями (основная группа). Оставшиеся 76 пациентов имели экстрагенитальную локализацию инфекции и были исключены из анализа.

Проанализированы следующие переменные: пол, возраст, наличие ИППП в анамнезе, наличие хламидиоза в анамнезе, ко-инфекция с другими ИППП, семейное положение, возраст начала половой жизни, регулярность половой жизни, количество половых партнеров, хирургическое вмешательство в органы мочеполовой системы в анамнезе, наличие ветряной оспы в анамнезе.

Статистическую обработку, составление графиков, таблиц, диаграмм и анализ результатов исследования проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и IBM SPSS Statistics 22 (StatSoft, Inc., США). Статистическую значимость в исследование «случай – контроль» и логистической регрессии оценивали с помощью хи-квадрата (χ^2) и точного теста Фишера для малых групп. Доверительные интервалы рассчитывали с помощью метода Вальда.

Результаты

Среди 1201 пациента с урогенитальной хламидийной инфекцией распределение по полу было почти равным: 634 (52.75%) мужчины и 568 (47.25%) женщин. Хламидийная инфекция нижних отделов урогенитального тракта (А56.0) составила большинство случаев (90.9%), хламидийная инфекция органов малого таза (А56.1) отмечена лишь в 2.7% случаев, а экстрагенитальные локализации – в 6.4%. Преобладали пациенты молодого возраста (18–29 лет), при этом несовершеннолетние составляли 7.2%. В 23.1% случаев в анамнезе пациентов отмечались инфекции, передаваемые половым путем, а у 8.9% зарегистрирована реинфекция хламидиозом. Сопутствующие ИППП выявлены у 94 (7.82%) пациентов. Подробная характеристика исследуемой выборки представлена в табл. 1.

Факторами, наиболее тесно связанными с осложнением течения инфекции, были следующие: женский пол (ОШ = 5.8 [95% ДИ 2.3–17.03]), несовершеннолетие (ОШ = 4.4 [95% ДИ 1.3–14.8]) и наличие ветряной оспы в анамнезе (ОШ = 2.7 [95% ДИ 1.2–5.5]). Такой фактор, как количество половых партнеров больше двух, был близок к статистической значимости с ОШ 4.6 (95% ДИ 0.5–38.7; p = 0.07). Другие факторы, такие как наличие ИППП в анамнезе, сочетание с другими ИППП, отсутствие брака, начало половой жизни до 18 лет, хирургическое вмешательство в органы мочеполовой системы, не показали статистически значимых результатов. Отношение шансов менее 1 было выявлено для таких факторов, как наличие хламидиоза в анамнезе и регулярная половая жизнь, однако статистически значимой связи для этих переменных установлено не было (табл. 2).

Для изучения независимого влияния каждого из рассматриваемых факторов была проведена логистическая регрессия. Поскольку в модели логистической регрессии учитываются только пациенты, для которых известны все включенные в анализ факторы, для повышения достоверности результатов в исследование были отобраны те факторы, которые минимально сокращали количество пациентов в обеих группах.

Результаты логистического регрессионного анализа показывают, что только женский пол является независимым фактором, увеличивающим шанс возникновения осложнений в 5.12 (95% ДИ 1.9–13.7) раза (рис. 1).

По результатам логистической регрессии с взвешиванием выявлена ассоциация между возникновением осложнений и наличием ветряной оспы в анамнезе (ОШ = 3.34 [95% ДИ 1.9–3.9]), несовершеннолетием (ОШ = 2.03 [95% ДИ 1.3–3.2]) и женским полом (ОШ = 2.75 [95% ДИ 2.4–4.6]) (рис. 2).

Обсуждение

По результатам исследований выявлено, что риск возникновения осложнений выше у несовершеннолетних пациентов женского пола. Это может объясняться анатомическими различиями в шейке матки у молодых женщин, где чешуйчато-столбчатое соединение, основная мишень для *C. trachomatis*, вывернуто и, таким образом, более подвержено воздействию патогена [12]. Также молодой возраст часто характеризуется пренебрежением барьерными методами контрацепции, частой сменой половых партнеров и рискованным сексуальным поведением.

Отсутствие статистической связи между наличием осложнений и другими факторами может объясняться тем, что они также являются и факторами риска развития хламидийной инфекции [13]. Исследование имело ряд ограничений, кото-

Таблица 1

Характеристика пациентов, абс. (доля [95% ДИ])

Признак	Хламидийная инфекция органов малого таза (A56.1)	Хламидийная инфекция нижних отделов урогенитального тракта (A56.0)	Всего
Всего	33 (2.7% [1.8–3.7])	1092 (91% [89.3–92.5])	1201 (100% [100–100])
Пол			
Мужской	5 (15.2% [2.9–27.4])	556 (50.9% [48–53.9])	634 (52.8% [50–55.6])
Женский	28 (84.8% [72.6–97.1])	536 (49.1% [46.1–52])	567 (47.2% [44.4–50])
Возраст			
До 18 лет	6 (18.2% [5–31.3])	80 (7.3% [5.8–8.9])	87 (7.2% [5.8–8.7])
От 18 до 29 лет	21 (63.6% [47.2–80])	658 (60.3% [57.4–63.2])	719 (59.9% [57.1–62.6])
Старше 30 лет	6 (18.2% [5–31.3])	354 (32.4% [29.6–35.2])	395 (32.9% [30.2–35.5])
Наличие ветряной оспы в анамнезе			
Да	11 (33.3% [17.2–49.4])	173 (15.8% [13.7–18])	186 (15.5% [13.4–17.5])
Нет	22 (66.7% [50.6–82.8])	919 (84.2% [82–86.3])	1015 (84.5% [82.5–86.6])
Наличие ИППП в анамнезе			
Да	9 (27.3% [12.1–42.5])	256 (23.4% [20.9–26])	278 (23.1% [20.8–25.5])
Нет	24 (72.7% [57.5–87.9])	836 (76.6% [74–79.1])	923 (76.9% [74.5–79.2])
Наличие хламидиоза в анамнезе			
Да	2 (6.1% [1.6–14.2])	98 (9% [7.3–10.7])	107 (8.9% [7.3–10.5])
Нет	31 (94% [85.8–102.1])	994 (91% [89.3–92.7])	1094 (91.1% [89.5–92.7])
Сочетание с другими ИППП			
Да	3 (9.1% [3.1–18.9])	87 (8% [6.4–9.6])	94 (7.8% [6.3–9.3])
Нет	30 (91% [81.1–100.7])	1005 (92% [90.4–93.6])	1107 (92.2% [90.7–93.7])
Семейное положение			
Нет данных	7 (21.2% [7.3–35.2])	329 (30.1% [27.4–32.8])	374 (31.1% [28.5–33.8])
В браке	20 (60.6% [43.9–77.3])	394 (36.1% [33.2–38.9])	425 (35.4% [32.7–38.1])
Не в браке	6 (18.2% [5–31.3])	369 (33.8% [31–36.6])	402 (33.5% [30.8–36.1])
Возраст начала половой жизни			
Нет данных	14 (42.4% [25.6–59.3])	795 (72.8% [70.2–75.4])	882 (73.4% [70.9–75.9])
До 18 лет	15 (45.5% [28.5–62.4])	221 (20.2% [17.9–22.6])	237 (19.7% [17.5–22])
После 18 лет	4 (12.1% [1–23.3])	76 (7% [5.5–8.5])	82 (6.8% [5.4–8.3])
Регулярная половая жизнь			
Нет данных	20 (60.6% [43.9–77.3])	543 (49.7% [46.8–52.7])	618 (51.5% [48.6–54.3])
Да	7 (21.2% [7.3–35.2])	356 (32.6% [29.8–35.4])	379 (31.6% [28.9–34.2])
Нет	6 (18.2% [5–31.3])	193 (17.7% [15.4–19.9])	204 (17% [14.9–19.1])
Количество половых партнеров за всю жизнь			
Нет данных	25 (75.8% [61.1–90.4])	991 (90.8% [89–92.5])	1091 (90.8% [89.2–92.5])
Больше 2	7 (21.2% [7.3–35.2])	61 (5.6% [4.2–6.9])	69 (5.7% [4.4–7.1])
2 и меньше	1 (3% [-2.8–8.9])	40 (3.7% [2.5–4.8])	41 (3.4% [2.4–4.4])
Хирургические вмешательства в органы мочеполовой системы в анамнезе			
Нет данных	17 (51.5% [34.5–68.6])	414 (37.9% [35–40.8])	483 (40.2% [37.4–43])
Да	1 (3% [-2.8–8.9])	42 (3.8% [2.7–5])	45 (3.7% [2.7–4.8])
Нет	15 (45.5% [28.5–62.4])	636 (58.2% [55.3–61.2])	673 (56% [53.2–58.8])

рые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, исследование было основано на выборке пациентов, обращающихся за медицинской помощью в клинику по лечению ИППП, и, следовательно, результаты не могут быть применены к общей популяции. Во-вторых, небольшая численность группы с осложнениями могла повлиять на статистическую значимость некоторых факторов, таких как наличие ИППП в анамнезе.

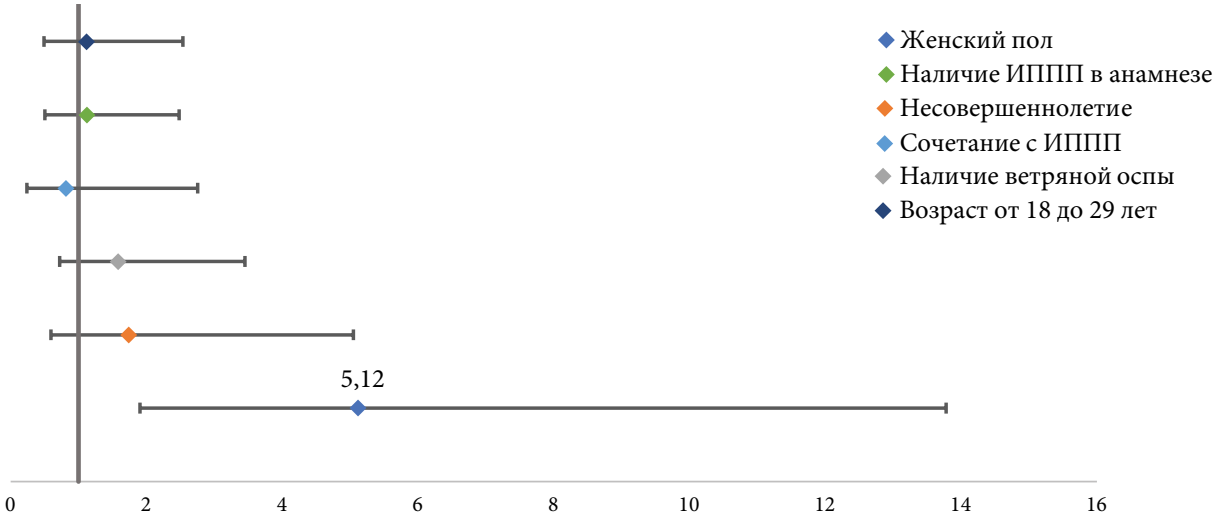
Наличие ветряной оспы в анамнезе было связано с повышением риска возникновения осложнений при заражении хламидиозом. Одним из возможных объяснений повышения риска в обоих случаях может быть ослабление иммунной системы. Возбудитель ветряной оспы (*Varicella zoster*) может оказывать влияние на целостность слизистых оболочек и кожных покровов, снижая иммунный ответ, что делает их более восприимчивыми к другим инфекциям.

Анализ логистической регрессии показал, что женщины имеют почти в пять раз больше шансов столкнуться с осложнениями урогенитального хламидиоза по сравнению с мужчинами, что подтверждает женский пол как ключевой и мощный фактор риска. Этот эффект значительно превышает влияние других переменных. Такая гендерная разница может быть обусловлена анатомическими и физиологическими особенностями женщин, такими как строение шейки матки, а также поведенческими факторами, которые увеличивают восприимчивость к инфекциям и их осложнениям.

Таблица 2

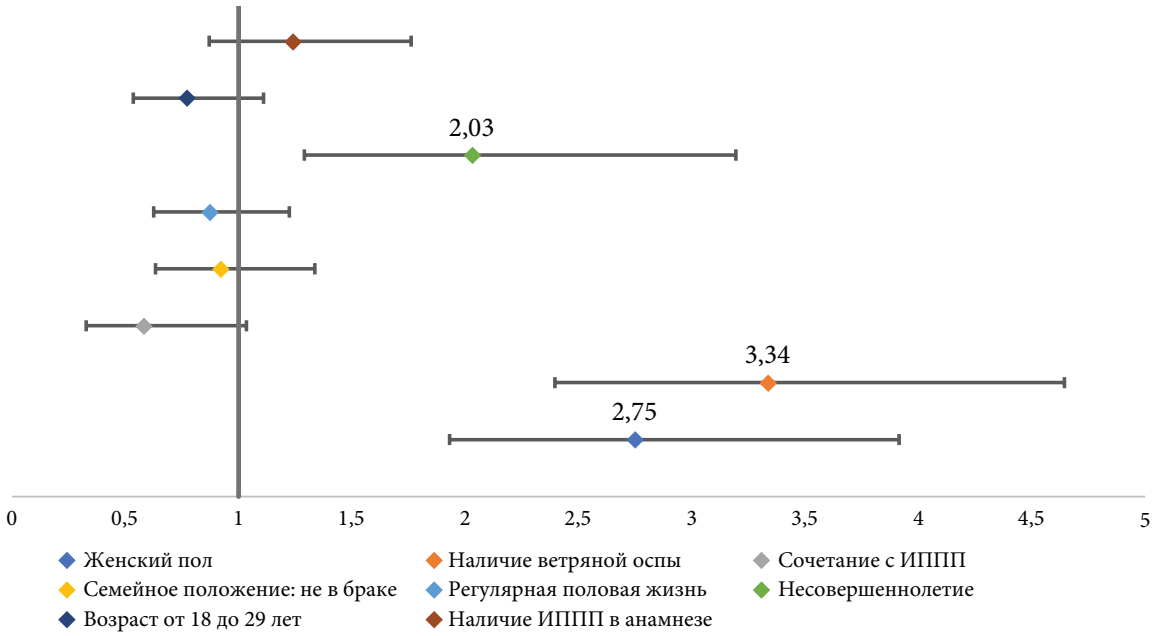
Факторы, связанные с риском возникновения осложнений при урогенитальной хламидийной инфекции (исследование «случай – контроль»)

Признак	Отношение шансов (ОШ) [95% ДИ]	p
Женский пол	5.801 [2.347–17.03]	0.0000258
Несовершеннолетие	4.405 [1.312–14.79]	0.01496
Ветряная оспа в анамнезе	2.653 [1.219–5.525]	0.003721
Наличие ИППП в анамнезе	1.224 [0.534–2.62]	0.3048
Возраст от 18 до 29 лет	1.882 [0.7785–5.144]	0.08466
Наличие хламидиоза в анамнезе	0.6546 [0.1041–2.371]	0.4253
Сочетание с ИППП	1.155 [0.2748–3.498]	0.384
Отсутствие брака	1.228 [0.5087–3.355]	0.3299
Начало половой жизни до 18 лет	1.289 [0.4343–4.639]	0.347
Регулярная половая жизнь	0.633 [0.2024–2.031]	0.2134
Количество половых партнеров больше двух	4.59 [0.544–38.73]	0.07177
Хирургическое вмешательство на органах мочеполовой системы	1.01 [0.04643–5.871]	0.4526



Примечание. $R^2 = 0.07$ *(Hosmer & Lemeshow); 0.018 (Cox & Snell); 0.078 (Nagelkerke); хи-квадрат 20.699,* $p < 0.001$.

Рис. 1. Логистическая регрессия факторов, влияющих на риск возникновения осложнений урогенитальной хламидийной инфекции



Примечание. $R^2 = 0.16$ *(Hosmer & Lemeshow); 0.2 (Cox & Snell); 0.27 (Nagelkerke); хи-квадрат 217.506,* $p < 0.001$.

Рис. 2. Логистическая регрессия с взвешиванием факторов, влияющих на риск возникновения осложнений урогенитальной хламидийной инфекции

Несмотря на то что модель статистически значима, коэффициенты детерминации (R^2) показывают, что она объясняет лишь небольшую часть вариации. Это указывает на то, что могут существовать другие важные факторы риска, которые не были учтены в анализе.

Для повышения точности анализа была использована логистическая регрессия с применением метода взвешивания. Полученные результаты соответствуют ранее проведенным исследованиям типа «случай – контроль». Независимыми выявленными факторами, ассоциированными с развитием осложнений, стали: женский пол (ОШ = 2.75), несовершеннолетие (ОШ = 2.03) и наличие ветряной оспы в анамнезе (ОШ = 3.34). Повышение коэффициента детерминации до $R^2 = 0.2$ (Cox & Snell) и $R^2 = 0.27$ (Nagelkerke) свидетельствует о значительном улучшении объясняющей способности модели при использовании метода взвешивания. Кроме того, значение хи-квадрат ($\chi^2 = 217.506$, $p < 0.001$) подтверждает высокую статистическую значимость модели, демонстрируя ее надежность и силу. Таким образом, модель с взвешиванием дает более полное и информативное представление о факторах риска возникновения осложнений урогенитальной хламидийной инфекции.

Заключение

Поскольку вакцина против *C. trachomatis* не разработана, единственной профилактической стратегией общественного здравоохранения являются скрининговые мероприятия в сочетании со своевременным назначением курса антибиотиков, консультирование партнеров и контроль проведенной терапии [1].

На основании результатов нашего исследования можно рекомендовать акцентировать внимание скрининговых программ на несовершеннолетних девушках для предотвращения развития осложнений, однако дальнейшая разработка и внедрение таких программ нуждаются в дополнительных исследованиях и обсуждениях.

Наличие в анамнезе ветряной оспы, как фактора риска возникновения осложнений, может объясняться снижением иммунитета вследствие инфицирования вирусом *V. zoster*, поэтому необходимо дальнейшее изучение роли ветряной оспы как фактора риска развития осложнений в последующих исследованиях.

Литература

1. Li C. et al. Chlamydia trachomatis infection: Epidemiology, prevention, clinical, and basic science research // Frontiers in Public Health. – 2023. – V. 11. – P. 1167690. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1167690.
2. Tang W. et al. Pregnancy and fertility-related adverse outcomes associated with Chlamydia trachomatis infection: a global systematic review and meta-analysis // Sexually transmitted infections. – 2020. – V. 96. – No 5. – P. 322–329. DOI: 10.1136/sextrans-2019-053999.
3. Low N. et al. Screening for genital chlamydia infection // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – No 9. – CD010866. DOI: 10.1002/14651858.CD010866.
4. Fischer N. et al. Prevalence estimates of genital Chlamydia trachomatis infection in Belgium: results from two cross-sectional studies // BMC Infectious Diseases. – 2021. – V. 21. – No 1. – P. 1–13. DOI: 10.1186/s12879-021-06646-y.
5. Smelov V. et al. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infections in Russia: systematic literature review and multicenter study // Pathogens and disease. – 2017. – V. 75. – No 7. – P. ftx081. DOI: 10.1093/femspd/ftx081.
6. Владимирова Е.В. и др. Анализ распространенности инфекций, передаваемых половым путем, в России, по данным федеральной лабораторной сети //Клиническая практика. – 2019. – Т. 10. – № 3. – С. 35–41. [Vladimirova E.V. et al. Analysis of the prevalence of STIs in Russia according to the federal laboratory network // Journal of Clinical Practice. – 2019. – V. 10. – No 3. – P. 35–41. In Russian]. DOI: 10.17816/clinpract10335–41.
7. Foschi C. et al. Chlamydia trachomatis infection prevalence and serovar distribution in a high-density urban area in the north of Italy // Journal of Medical Microbiology. – 2016. – V. 65. – No 6. – P. 510–520. DOI: 10.1099/jmm.0.000261.
8. Gassowski M. et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis in the general population in Germany–a triangulation of data from two population-based health surveys and a laboratory sentinel system //BMC Public Health. – 2022. – V. 22. – No 1. – P. 1107. DOI: 10.1186/s12889-022-13456-7.
9. Абрамов А.А. Территориальное распределение заболеваемости урогенитальным хламидиозом, гонореей и связанных с ними осложнений в Российской Федерации //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 25–35. [Abramov A.A. Territorial distribution of the incidence of urogenital chlamydia, gonorrhea and their complications in the Russian Federation // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2024. – V. 23. – No 2. – P. 25–35. In Russian]. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-2-25-35.
10. Кубанов А.А. и др. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 4. – С. 8–32. [Kubanov A.A. et al. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2021. – V. 97. – No 4. – P. 8–32. In Russian]. DOI: 10.25208/vdv1261.
11. Котова Е.Г. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2021 году: статистические материалы. – М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 2022. – С. 213. [Kotova E.G. et al. Resources and activities of medical organizations of dermatovenereological profile. Incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases in 2021: statistical materials. Moscow: Central Research Institute for Health Organization and Informatization. – 2022. – P. 213. In Russian]. DOI: 10.21045/978-5-94116-101-0.
12. Malhotra M. et al. Genital Chlamydia trachomatis: an update // Indian Journal of Medical Research. – 2013. – V. 138. – No 3. – P. 303–316. PMCID: PMC3818592.
13. Li T. et al. Prevalence of and risk factors for chlamydia in female outpatients with genital tract infections: a nationwide multi-center, cross-sectional study in China // Frontiers in Public Health. – 2023. – V. 11. – P. 1182108. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1182108.

DOI: 10.48612/cgma/agmb-kdda-um3n

ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ЧРЕЗКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПЕРЕД РЕЗЕКЦИЕЙ ЛЕГКОГО: ЛОКАЛЬНЫЙ ОПЫТ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

З.Г. Татаринцева[1, 2*], К.О. Барбухатти[1, 2], А.А. Халафян[3], В.А. Акиньшина[3], Е.Д. Космачева[1, 2], М.Г. Синельникова[2]

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

[2] ФГБОУ ВО «Кубанский Государственный Медицинский Университет», Краснодар

[3] ФГБОУ ВО «Кубанский Государственный Университет», Краснодар

THE IMPACT OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION DONE BEFORE LUNG RESECTION AT CARDIOVASCULAR OUTCOMES AND MORTALITY: A LOCAL EXPERIENCE IN THE KRASNODAR REGION

Z.G. Tatarintseva[1, 2*], K.O. Barbuhatti[1, 2], A.A. Khalafyan[3], V.A. Akinshina[3], E.D. Kosmacheva[1, 2], M.G. Sinelnikova[2]

[1] Prof. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital No 1, Krasnodar, Russia

[2] Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

[3] Kuban State University, Krasnodar, Russia

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

Аннотация

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) присутствует у 7–16% пациентов с операбельным раком легких. Поэтому сердечно-сосудистые исходы и смертность у операбельных пациентов с раком легких с предшествующим чрезкожным коронарным вмешательством (ЧКВ) стали непростой задачей для торакальных хирургов. **Материалы и методы.** В представленное исследование вошло изучение результатов обследования, лечения и наблюдения за 30 345 пациентами, прооперированными в плановом порядке в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара (руководитель – академик РАН В.А. Порханов) в период времени с 01.01.2015 по 01.06.2024. У 21 909 пациентов был диагноз стабильной ИБС, их возраст составил от 28 до 90 лет (средний возраст – 64.1 ± 12.4 года); 12 738 пациентам была выполнена реваскуляризация миокарда методом ЧКВ. Было сформировано две группы пациентов: группа С – ИБС и сопутствующий диагноз опухоли легкого (94 пациента); группа Д – ИБС без сопутствующего новообразования легкого, выбранная при помощи генератора случайных чисел в связи с многочисленностью исходной когорты (150 пациентов). **Результаты.** Частота осложнений в периоперационном и в раннем послеоперационном периодах после проведения эндоваскулярных процедур была минимальной в обеих исследуемых группах. Пациентам из группы С выполняли первым этапом реваскуляризацию миокарда, а вторым этапом – оперативное лечение с целью удаления образования в легком. В среднем после реваскуляризации миокарда до операции на легком проходило 44.35 ± 63.42 дня. Спустя шесть месяцев – шесть лет наблюдения летальность в группе С составила 21 (22.34%) пациент. При этом в структуре летальности преобладали не сердечно-сосудистые причины, а прогрессирование онкологического процесса (5.32% в сравнении с 17.02%, p = 0.011). В связи с этим нами была выдвинута версия о повышении летальности при увеличении срока от реваскуляризации до операции на легком. При предположении о высокой летальности при выполнении операции на легком более чем через 100 дней от выполнения реваскуляризации были получены корреляционные связи при помощи хи-квадрата Пирсона. **Заключение.** Пациенты, перенесшие ЧКВ перед операцией по поводу рака легких, имели более тяжелый долгосрочный прогноз. Риск был выше, особенно когда временной интервал между ЧКВ и операцией по поводу новообразования легких составлял более 100 дней. Для этой группы пациентов необходимо более тщательное долгосрочное и периоперационное управление сердечно-сосудистым риском: наблюдать за пациентами необходимо с момента попадания пациента в поле зрения врача, начиная от момента реваскуляризации миокарда, с соблюдением сроков резекции легкого после реваскуляризации и продолжать в отдаленные сроки после хирургического лечения.

Ключевые слова: чрезкожное коронарное вмешательство, ангиопластика коронарной артерии, стентирование, реваскуляризация миокарда, новообразование легкого, рак легкого, опухоль легкого, резекция легкого.

Abstract

Coronary artery disease (CAD) is found in 7–16% of patients with operable lung cancer. Therefore, cardiovascular outcomes and mortality in patients with operable lung cancer who had percutaneous coronary intervention (PCI) before lung surgery have become a serious problem for thoracic surgeons. **Materials and methods.** Case-histories of 30 345 patients who had an elective surgery and were treated at Prof. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital No 1 (head – Academician of RAS V.A. Porkhanov) in Krasnodar in 01.01.2015 – 01.06.2024 were analyzed. For the analysis, the authors used findings of clinical examinations, of treatment and follow-up. 21 909 patients, aged 28–90 (mean age 64.1 ± 12.4), were diagnosed with stable coronary artery disease;

12 738 of them underwent myocardial revascularization using PCI. Two groups of patients were formed: Group C – coronary artery disease and concomitant lung tumor (94 patients); Group D – coronary artery disease without concomitant lung tumor; this group was selected using the random number generator due to the large number of initial cohort (150 patients). **Results.** The level of complications at the perioperative and early postoperative period after endovascular procedures was minimal in both studied groups. Patients from Group C underwent myocardial revascularization as the first stage, and surgery – to remove the lung tumor – as the second stage. On average, 44.35 ± 63.42 days passed from myocardial revascularization till lung surgery. The follow-up period lasted from 6 months till 6 years. 21 patient died in Group C (22.34%). In the structure of mortality causes, progression of oncological process dominated, but not cardiovascular ones (5.32% versus 17.02%, p = 0.011). In this regard, we put forward an assumption that the longer is the period from revascularization to lung surgery, the higher is mortality. Correlation relationships, which confirm our assumption that mortality incidence is higher if thoracic surgery is done after more than 100 days after revascularization, were obtained using Pearson's Chi-square test. **Conclusion.** Patients who had PCI before surgery for lung cancer had worse long-term prognosis. The risk was even higher, if the time interval between PCI and surgery was more than 100 days. This group of patients needs more careful long-term and perioperative management of cardiovascular risks. Such patients should be monitored since they come into doctor's field of vision, at the moment of myocardial revascularization, at the timing for lung resection after revascularization and during long-term follow-up after surgical treatment.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary artery angioplasty, stenting, myocardium revascularization, lung neoplasm, lung cancer, lung tumor, lung resection.

Ссылка для цитирования: Татаринцева З.Г., Барбухатти К.О., Халафян А.А., Акиньшина В.А., Космачева Е.Д., Синельникова М.Г. Влияние предшествующего чрезкожного коронарного вмешательства на сердечно-сосудистые исходы и летальность перед резекцией легкого: локальный опыт Краснодарского края. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 15–21.

Введение

Поскольку в последнее десятилетие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) стало основным методом лечения симптоматической ишемической болезни сердца, число пациентов, перенесших ЧКВ перед резекцией рака легких, возросло. Последние данные показали, что ишемическая болезнь сердца присутствует у 7–16% пациентов с операбельным раком легких [1]. Поэтому сердечно-сосудистые исходы и смертность у операбельных пациентов с раком легких с предшествующим ЧКВ стали серьезной проблемой для торакальных хирургов.

Предшествующее ЧКВ может вызвать несколько затруднений в периоперационный период у пациентов, перенесших операцию по поводу рака легких. Например, прекращение антиагрегантной терапии при несердечной хирургии связано с высоким риском опасных неблагоприятных сердечных событий после резекции легкого при раке легких. Кроме того, возобновление антиагрегантной терапии после операции может увеличить риск осложнений, связанных с кровотечением. Сообщений о степени сердечно-сосудистого риска и о том, можно ли ограничить риск путем тщательного периоперационного ведения, ограниченное количество. Сердечно-сосудистый риск и смертность могут различаться в зависимости от временного интервала между ЧКВ и операцией, поскольку потребность в двойной антиагрегантной терапии и вероятность позднего тромбоза стента также изменяются с течением времени [2]. В предыдущем исследовании изучали риск у пациентов с раком легких, перенесших ЧКВ в течение одного года до операции, однако влияние временного интервала между ЧКВ и операцией не было проанализировано. В нашей работе мы изучили внутрибольничные и долгосрочные результаты и осложнения, связанные с использованием аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов с образованиями в легких в период с 01.01.2023 по 01.04.2024.

Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на выживаемость пациентов с операбельным раком легких остается спорным вопросом. В некоторых исследованиях показан повышенный риск смерти, в то время как в других таковой не выявлен [3]. Сердечно-сосудистые заболевания становятся все более важной причиной смерти в ходе наблюдения, тем не менее механизм, посредством которого предшествующее ЧКВ влияет на краткосрочные и долгосрочные результаты операции по поводу рака легких, не был описан [4].

Таким образом, в нашем исследовании изучено влияние предшествующего ЧКВ на сердечно-сосудистые исходы (повторная реваскуляризация, инсульт и повторная госпитализация по любым сердечно-сосудистым причинам) и смертность у пациентов, перенесших резекцию легких. Мы также проанализировали сердечно-сосудистые исходы и смертность в зависимости от послеоперационного периода и интервала между ЧКВ и операцией.

Материалы и методы

В представленном исследовании проанализированы результаты обследования, лечения и наблюдения за 30 345 пациентами, прооперированными в плановом порядке в Научно-исследовательском институте – Краевой клинической больнице № 1 им. проф. С.В. Очаповского г. Краснодара (руководитель – академик РАН В.А. Порханов) в период времени с 01.01.2015 по 01.06.2024. 21 909 пациентам с диагнозом стабильной ишемической болезни сердца (сИБС) в возрасте от 28 до 90 лет (средний возраст больных – 64.1 ± 12.4 года) была выполнена реваскуляризация миокарда методом ЧКВ (12 738) или АКШ (9 426) в зависимости от анатомических особенностей коронарного русла и/или предпочтений самого пациента в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда, действующими на момент госпитализации пациента [5, 6].

Все пациенты были распределены на две группы:

- Группа С – ИБС и сопутствующий диагноз опухоли легкого (94 пациента);
- Группа Д – ИБС без сопутствующего новообразования легкого, участники исследования были выбраны при

помощи генератора случайных чисел в связи с многочисленностью исходной когорты (150 пациентов).

Основная часть исследования состояла из госпитального этапа и этапа наблюдения. Госпитальный этап начинался от момента поступления в стационар и соответствовал периоду нахождения пациентов в стационаре. Основная цель госпитального этапа – изучение: 1) влияния образования легкого на течение сИБС в реальной клинической практике; 2) влияния новообразования легкого на краткосрочный прогноз у пациентов с сИБС; 3) влияния различных методов реваскуляризации (АКШ или ЧКВ) на течение сИБС при сопутствующем новообразовании легкого. Оценивали острую левожелудочковую недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма, госпитальную летальность, тромбоэмболические и геморрагические осложнения.

Этап наблюдения составил шесть месяцев – шесть лет после выписки из стационара. Основная цель этапа наблюдения – изучить влияние рака легкого у пациентов с сИБС на долгосрочный прогноз. Наблюдение проводили с использованием телефонных контактов с частотой один раз в шесть месяцев с целью выявления и регистрации клинически значимых исходов: смерть от любых причин, сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, кровотечение, смерть по причине прогрессирования онкологического процесса.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 22. При описании количественных клинических показателей использовали среднее арифметическое и стандартное отклонения ($M \pm SD$); медиану (Me) и межквартильный размах [25%; 75%], минимальное (мин.) и максимальное (макс.) значения. Для изучения корреляционных связей вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение средних в двух независимых группах проводили при помощи критерия Манна – Уитни, при числе групп более двух применяли критерий Краскела – Уоллиса. Для оценки выживаемости использовали критерий Каплана – Мейера. За критическую величину уровня значимости (p) принимали значение менее 0.05.

Результаты

При сравнении пациентов, подвергнутых ЧКВ с образованием в легком и без такового, выяснилось, что в группе С чаще встречались мужчины, также пациенты из данной группы имели более отягощенный сердечно-сосудистый анамнез (хроническая сердечная недостаточность, курение, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), мультифокальный атеросклероз, хроническая болезнь почек), в лабораторных показателях обращали на себя внимание достоверно большие уровни гемоглобина, тромбоцитов, нейтрофилов и таких маркеров воспаления, как соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и индекс системного иммунного воспаления (табл. 1).

Течение послеоперационного периода у пациентов из групп С и Д представлено в табл. 2.

Частота осложнений в периоперационном и в раннем послеоперационном периодах после проведения эндоваскулярных процедур была минимальной. Летальных исходов не было, отмечен один случай ИМ без подъема сегмента ST вследствие эмболии фрагментом бляшки в дистальное русло коронарной артерии во время процедуры ЧКВ, один случай перфорации коронарной артерии с необходимостью последующей имплантации дополнительного стента в коронарную артерию, один случай появления забрюшинной гематомы, четыре случая контрастиндуцированной нефропатии, разрешившейся на фоне инфузионной терапии, четыре инсульта и серия нарушений ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий с восстановлением синусового ритма на фоне антиаритмической терапии.

В отдаленном периоде наблюдения (шесть месяцев – шесть лет) выявлена высокая летальность у пациентов из группы С по причине прогрессирования онкологического процесса, тогда как сердечно-сосудистая смертность и ишемические события были сопоставимы в обеих группах (табл. 3).

Всем пациентам после удаления новообразования легкого проводили гистологическое исследование. Характеристика гистологического исследования удаленных образований легких представлена в табл. 4.

Кроме того, прогноз пациентов зависел от гистологической характеристики опухоли и предсказуемо лучшая долгосрочная выживаемость была у пациентов с доброкачественными новообразованиями легких, а также с аденокарциномой легкого (рис. 1).

Пациентам из группы С выполняли первым этапом реваскуляризацию миокарда, а вторым этапом – оперативное лечение с целью удаления образования в легком (атипичная резекция легкого или лобэктомия). В среднем после реваскуляризации миокарда до операции на легком проходило 44.35 ± 63.42 дня. В табл. 5 представлены временные параметры между реваскуляризацией и операцией на легком.

Спустя шесть месяцев – шесть лет наблюдения летальность в группе С составила 21 (22.34%) пациент. При этом в структуре летальности преобладали не сердечно-сосудистые причины, а прогрессирование онкологического процесса (5.32% в сравнении с 17.02%, $p = 0.011$). В связи с этим нами была выдвинута версия о повышении летальности при увеличении срока от реваскуляризации до операции на легком.

Корреляционные связи с использованием хи-квадрата Пирсона выявили зависимость высокой летальности при выполнении операции на легком более чем через 100 дней от выполнения реваскуляризации миокарда (табл. 6). Статистические методы представлены в табл. 7.

Обсуждение

В представленном исследовании проанализировано влияние предшествующего ЧКВ на долгосрочные результаты у пациентов, перенесших резекцию легкого, в зависимости от времени, прошедшего от ЧКВ до операции, и продолжительности последующего наблюдения. Как и ожидалось, мы обнаружили, что группа ЧКВ перед резекцией легкого имела более высокий риск смерти, чем группа изолированного ЧКВ. Приобретенная тромбофилия у пациентов с раком легких и периоперационная химио- и радиотерапия могут ускорить прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Тромбогенный эффект химиотерапии на основе цисплатина может играть существенную роль в патогенезе инфаркта миокарда [7].

Результаты нашего исследования согласуются с результатами предыдущих исследований. Исследование ученых из США, основанное на данных программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов, показало схожие результаты. F.G. Fernandez и соавт. продемонстрировали,

Таблица 1

Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп при поступлении в стационар

Оцениваемый параметр	Группа С, n = 94	Группа Д, n = 150	p
Возраст, лет (M ± SD)	67.47 ± 7.45	65.47 ± 10.25	0.284
Мужчины, абс. (%)	79 (84.04)	99 (66%)	0.002
Женщины, абс. (%)	15 (15.96)	51 (34%)	0.002
Анамнестические данные			
ИМ в анамнезе, абс. (%)	36 (38.30)	49 (30.6)	0.22
Хроническая сердечная недостаточность II–IV класс по NYHA, абс. (%)	87 (92.55)	72 (48.0)	< 0.001
АГ, абс. (%)	84 (89.36)	134 (83.7)	0.22
ИКЧ ≥ 60 пачка/лет, абс. (%)	41 (43.62)	37 (28.4)	0.016
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	19 (20.21)	17 (10.6)	0.04
Периферический атеросклероз, абс. (%)	55 (58.51)	13 (8.1)	< 0.001
СД, абс. (%)	24 (25.53)	32 (20.0)	0.31
Хроническая болезнь почек с СКФ < 60 мл/мин, абс. (%)	16 (17.02)	32 (21.33)	0.44
СКФ, мл/мин/1,72 м^2 (M ± SD)	62.57 ± 28.72	84.5 ± 28.9	< 0.001
ИМТ, кг/м^2 (M ± SD)	31.28 ± 11.45	29.8 ± 4.4	0.15
Данные Эхо-КГ при поступлении в стационар			
Левое предсердие, мм (M ± SD)	40.79 ± 5.06	41.81 ± 6.54	0.588
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм (M ± SD)	50.61 ± 6.01	52.45 ± 7.98	0.062
Фракция выброса левого желудочка, % (M ± SD)	51.37 ± 7.75	49.84 ± 9.62	0.231
Правое предсердие, мм (M ± SD)	44.56 ± 4.19	44.74 ± 5.89	0.820
Правый желудочек, мм (M ± SD)	27.51 ± 4.58	27.50 ± 4.02	0.682
Максимальная толщина межжелудочковой перегородки, мм (M ± SD)	11.53 ± 2.57	11.81 ± 2.86	0.816
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. (M ± SD)	21.64 ± 15.22	18.23 ± 15.32	0.087
Лабораторные данные при поступлении			
Мочевина, ммоль/л (M ± SD)	6.83 ± 2.62	7.05 ± 4.13	0.448
Креатинин, мкмоль/л (M ± SD)	87.91 ± 29.18	97.58 ± 53.04	0.184
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л (M ± SD)	24.68 ± 11.95	32.50 ± 27.08	0.056
Аланинаминотрансфераза, Ед/л (M ± SD)	25.91 ± 18.52	28.73 ± 21.03	0.349
Холестерин общий, ммоль/л (M ± SD)	4.88 ± 1.45	4.74 ± 1.27	0.647
ЛПНП, ммоль/л (M ± SD)	3.03 ± 1.27	2.91 ± 1.15	0.629
ЛПВП, ммоль/л (M ± SD)	1.09 ± 0.33	1.05 ± 0.31	0.330
Триглицериды, ммоль/л (M ± SD)	1.97 ± 3.45	1.67 ± 1.47	0.061
Билирубин, ммоль/л (M ± SD)	14.89 ± 13.24	17.55 ± 17.68	0.944
Лейкоциты, 10^9/л	8.87 ± 2.62	10.44 ± 4.92	0.110
Гемоглобин, г/л (M ± SD)	137.84 ± 19.24	129.95 ± 21.61	0.004
Эритроциты, 10^{12}/л (M ± SD)	5.31 ± 4.51	5.64 ± 6.19	0.015
Тромбоциты, 10^9/л (M ± SD)	257.30 ± 84.05	236.63 ± 92.94	0.022
Фибриноген, г/л (M ± SD)	5.50 ± 1.44	5.61 ± 1.83	0.923
АЧТВ, сек (M ± SD)	34.66 ± 8.16	34.14 ± 8.44	0.634
ПТВ, сек (M ± SD)	11.28 ± 2.54	11.89 ± 5.28	0.399
Нейтрофилы, 10^9/л (M ± SD)	5.50 ± 1.97	4.65 ± 2.13	0.001
Лимфоциты, 10^9/л (M ± SD)	2.26 ± 0.80	2.10 ± 59.58	0.72
Нейтрофилы/лимфоциты, Ед (M ± SD)	2.76 ± 1.84	2.46 ± 1.57	0.014
Тромбоциты/лимфоциты, Ед (M ± SD)	127.64 ± 75.99	119.67 ± 90.00	0.115
Индекс системного иммунного воспаления, Ед (M ± SD)	733.51 ± 778.07	670.66 ± 971.98	0.004

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ИКЧ – индекс курящего человека; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ – протромбиновое время.

Таблица 2

Госпитальные осложнения у пациентов с сИБС после эндоваскулярных вмешательств

Оцениваемый параметр	Группа С, n = 94	Группа Д, n = 150	p
Инфаркт миокарда, абс. (%)	0	1 (0.67)	0.43
Острая сердечная недостаточность, абс. (%)	0	5 (3.33)	0.07
Перфорация КА, абс. (%)	0	1 (0.67)	0.43
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	4 (4.25)	9 (6.0)	0.71
Осложнения в месте сосудистого доступа, абс. (%)	1 (1.06)	3 (2.0)	0.57
Контрастиндуцированная нефропатия, абс. (%)	1 (1.06)	3 (2.0)	0.57
Забрюшинная гематома, абс. (%)	1 (1.06)	0	0.21
ОНМК, абс. (%)	1 (1.06)	3 (2.0)	0.57
Контрастиндуцированная энцефалопатия, абс. (%)	2 (2.13)	1 (0.67)	0.11
Длительность пребывания в отделении реанимации, дни (M ± SD)	1.0 ± 1.14	0.73 ± 2.15	0.01
Длительность пребывания в стационаре, дни (M ± SD)	5.62 ± 3.15	5.53 ± 5.94	0.0034
Летальный исход, абс. (%)	0	0	-

Примечание. КА –коронарная артерия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 3

Сердечно-сосудистые события и летальность у пациентов из групп С и Д в отдаленном периоде (шесть месяцев – шесть лет)

Оцениваемый параметр	Группа С, n = 94	Группа Д, n = 150	p
Повторный инфаркт миокарда, абс. (%)	6 (6.38)	6 (4.0)	0.40
Повторные коронароангиографии по любой причине, абс. (%)	4 (5.80)	9 (6.0)	0.40
Чрескожные коронарные вмешательства со стентированием коронарных артерий, абс. (%)	7 (7.45)	9 (6.0)	0.66
Летальность от сердечно-сосудистых причин, абс. (%)	5 (5.32)	9 (6.0)	0.82
Летальность от прогрессирования онкологического процесса, абс. (%)	16 (17.02)	0	< 0.001

Таблица 4

Гистологическая картина образований у пациентов из группы С

Оцениваемый параметр	Группа С, n = 94
Доброкачественное новообразование, абс. (%)	23 (24.47)
Аденокарцинома, абс. (%)	35 (37.23)
Плоскоклеточный рак, абс. (%)	18 (19.15)
Метастаз из кишечника, абс. (%)	2 (2.13)
Метастаз из печени, абс. (%)	0
Ганглионейросаркома из надпочечника, абс. (%)	1 (1.06)
Мелкоклеточный рак, абс. (%)	6 (6.38)
Метастаз из поджелудочной железы, абс. (%)	2 (2.13)
Аденокарцинома из желудка, абс. (%)	4 (4.25)
Карциноид, абс. (%)	1 (1.06)
Метастаз рака молочной железы, абс. (%)	1 (1.06)
Уротериальный рак, абс. (%)	1 (1.06)

Рис. 1. Долгосрочная выживаемость в зависимости от гистологической картины опухоли

Таблица 5

Время от момента реваскуляризации миокарда до операции на легком

Дни	Количество пациентов, абс (%)
До 30 дней	33 (35.11)
30–45 дней	23 (24.47)
45–60 дней	12 (12.76)
60–90 дней	17 (18.08)
90–120 дней	5 (5.32)
120–150 дней	0
150–180 дней	0
180–210 дней	0
210–240 дней	0
240–270 дней	0
270–300 дней	0
300–360	4 (4.25)

Таблица 6

Корреляционные связи, выявленные при помощи критерия Пирсона, зависимости летального исхода и резекции новообразования в легком спустя более 100 дней от момента реваскуляризации миокарда

Дни от реваскуляризации до резекции новообразования	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты		
	Долгосрочные исходы: отдаленная смерть	Долгосрочные исходы: жив	Всего по строкам
Больше 100	21	66	87
Строк, %	24.14	75.86	
Меньше либо равно 100	0	7	7
Строк, %	0.00	100.00	
Всего	21	73	94

Таблица 7

Статистические методы, использованные для выявления корреляционных связей зависимости летального исхода и резекции новообразования в легком спустя более 100 дней от момента реваскуляризации миокарда

Статистические методы	Дни от реваскуляризации до резекции новообразования (2) × долгосрочные исходы (2)		
	Хи-квадрат	Степени свободы	p
Хи-квадрат Пирсона	2.175	1	0.140
М-П хи-квадрат	3.699	1	0.054
Фи для 2 × 2 таблиц	0.152	-	-
Коэффициент сопряженности	0.150	-	-

что пациенты группы ЧКВ имели худшие долгосрочные результаты выживания и были подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, тромбоз стента и реваскуляризация) в течение 30 дней после операции [8]. J. Kravchenko и соавт. проанализировали влияние сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на общую пятилетнюю выживаемость при низкомолекулярном раке легкого пациентов с различными стадиями рака и терапии. Результаты показали, что сопутствующий инфаркт миокарда отрицательно влиял на выживаемость пациентов с раком легких, перенесших операцию [9]. Однако в этих исследованиях не проводили анализ на основе временного интервала от ЧКВ до операции и последующей продолжительности наблюдения. Наше исследование продемонстрировало, что выполнение резекции легкого в срок более 100 дней от момента реваскуляризации миокарда сопряжено с повышенной летальностью пациентов.

В другом исследовании продемонстрировано, что пациенты, перенесшие операцию по поводу рака легких в течение одного года после ЧКВ, подвергались большему риску реваскуляризации и смерти, а наибольший риск был у пациентов, которым ЧКВ проводили в течение шести месяцев после операции [7]. Несколько исследований были направлены на изучение того, как время от ЧКВ до операции влияло на сердечно-сосудистые исходы после несердечной операции, но результаты после операции по поводу рака легких не были подвергнуты анализу.

В соответствии с результатами нашей работы эти исследования также продемонстрировали, что частота сердечно-сосудистой смертности была самой высокой, когда интервал между ЧКВ и операцией был коротким (например, в течение одного года) [6, 10]. Однако в этих исследованиях не анализировали, подвергались ли пациенты, которым ЧКВ было проведено задолго до этого (например, более одного года или более трех лет), более высокому риску реваскуляризации или смерти, чем группа без ЧКВ, в некоторых исследованиях не было контрольной группы без ЧКВ [10]. По результатам проведенной нами работы выявлен повышенный риск смерти у пациентов, перенесших операцию по удалению новообразования легких в срок выше 100 дней от момента реваскуляризации миокарда. Следовательно, врачи должны уделять особое внимание пациентам, которым выполнено ЧКВ, и не затягивать сроки поступления в стационар для оперативного вмешательства на легком.

В то время как в большинстве предыдущих отчетов о влиянии предшествующего ЧКВ на послеоперационные результаты были представлены только 30-дневные или 90-дневные данные [6, 10], мы проанализировали краткосрочные и долгосрочные результаты выживаемости отдельно. Краткосрочные осложнения, а именно внутригоспитальные осложнения, были сопоставимы в обеих сравниваемых группах (ЧКВ у пациентов с новообразованиями легких и без таковых). Однако смертность в группе ЧКВ + новообразование легкого значительно увеличилась после шести месяцев наблюдения, что указывает на растущую важность оценки сердечно-сосудистой смертности в более длительные периоды выживаемости.

Причины значительно более высокой смертности после шести месяцев наблюдения необходимо тщательно изучить. Как по результатам нашего, так и по результатам предшествующих исследований выявлено, что по сравнению с общей популяцией у пациентов, перенесших ЧКВ, с течением времени наблюдается более высокий уровень смертности, инсульта и инфаркта миокарда, при этом риск осложнений, связанных со стентированием, также увеличивается с течением времени [7]. Хотя разница в рисках была неопределенной в течение первого года после операции, риск смерти и реваскуляризации был выше в группе ЧКВ через год после операции. Это можно объяснить ненадлежащим долгосрочным ведением пациентов, выживших после рака легких. Известно, что отказ от курения улучшает выживаемость при немелкоклеточном раке легкого, однако многие выжившие пациенты возобновляют курение в течение первого года

после постановки диагноза рака легких. Полученные результаты могут быть обусловлены возобновлением курения, особенно с учетом более высокой распространенности курения в группе ЧКВ. Кроме того, для снижения смертности у выживших после рака легкого пациентов рекомендуется регулярная физическая активность или упражнения [10]. Однако у пациентов, перенесших операцию по поводу рака легких, наблюдалась сниженная способность к физической нагрузке.

Повышенный риск повторной госпитализации в нашем исследовании по причине сердечно-сосудистой патологии не был очевиден в группе ЧКВ + новообразование легкого. Результаты предыдущих исследований показали, что легочные осложнения были основной причиной повторной госпитализации после операции по удалению злокачественных новообразований легких и только около 10% случаев были связаны с сердечно-сосудистыми осложнениями (в основном с сердечной аритмией) [7]. Это свидетельствует о том, что осложнения, связанные с ишемической болезнью сердца, составляли небольшую долю повторных госпитализаций. Таким образом, в результате нашего исследования не было выявлено существенных различий между двумя группами из-за малого количества осложнений, связанных с ЧКВ.

Ишемический инсульт и ишемическая болезнь сердца имеют схожую патофизиологию, и у пациентов с анамнезом инфаркта миокарда или ЧКВ риск инсульта в период наблюдения выше [11]. По данным предыдущих исследований, риск инсульта был значительно выше только при проведении ЧКВ в течение одного – трех лет после операции. Предполагается, что в течение первого послеоперационного года вероятность инсульта может снизиться из-за двойной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ. Кроме того, число случаев инсульта в оговариваемом исследовании было слишком малым, чтобы принять эти результаты в качестве клинически значимых выводов [7]. Результаты нашего исследования не продемонстрировали разницы в частоте развития инсультов у пациентов с новообразованиями легких и без таковых.

Заключение

Тщательно управлять рисками и наблюдать за пациентами необходимо с момента попадания пациента под наблюдение врача, начиная от момента реваскуляризации миокарда, с соблюдением сроков резекции легкого после реваскуляризации, и продолжая в отдаленные сроки после хирургического лечения. Пациенты, перенесшие ЧКВ перед операцией по поводу рака легких, имели более тяжелый долгосрочный прогноз. Риск был выше, особенно когда временной интервал между ЧКВ и операцией по поводу новообразования легких составлял более 100 дней. Для этой группы пациентов необходимо более тщательное долгосрочное и периоперационное управление сердечно-сосудистым риском.

Литература

1. Brunelli A. et al. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database // Eur. J. Cardiothorac. Sur. – 2017. – V. 51. – No 3. – P. 490–497. DOI: 10.1093/ejcts/ezx155. PMID: 27744321.
2. Levine G.N. et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery // Circulation. – 2016. – V. 134. – No 10. – P. e123–55. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000452.
3. Islam K.M. et al. Comorbidity and survival in lung cancer patients // Cancer Epidemiol. Biomark Prev. – 2015. – V. 24. – No 7. – P. 1079–1085. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0036.
4. Janssen-Heijnen M.L. et al. Variation in causes of death in patients with non-small cell lung cancer according to stage and time since diagnosis // Ann. Oncol. – 2015. – V. 26. – No 5. – P. 902–907. DOI: 10.1093/annonc/mdv061.
5. Yoon D.W. et al. Impact of previous percutaneous coronary intervention on cardiovascular outcomes and mortality after lung cancer surgery: a nationwide study in Korea // Thorac. Cancer. – 2020. – V. 11. – No 9. – P. 2517–2528. DOI: 10.1111/1759-7714.13563.
6. Holcomb C.N. et al. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: A matched cohort study // Ann. Surg. – 2016. – V. 263. – No 5. – P. 924–930. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001246.
7. Guha A. et al. Coronary Artery Bypass Grafting in Cancer Patients: Prevalence and Outcomes in the United States // Mayo Clin. Proc. – 2020. – V. 95. – No 9. – P. 1865–1876. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.044.
8. Fernandez F.G. et al. Incremental risk of prior coronary arterial stents for pulmonary resection // Ann. Thorac. Surg. – 2013. – V. 95. – No 4. – P. 1212–1218. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.042.
9. Kravchenko J. et al. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis // Lung Cancer. – 2015. – V. 88. – No 1. – P. 85–93. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.006.
10. Smith B.B. et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents // Anesth. Analg. – 2018. – V. 128. – No 4. – P. 621–628. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003408.
11. Vijayvergia N. et al. Survivorship in non-small cell lung cancer: Challenges faced and steps forward // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2015. – V. 13. – No 9. – P. 1151–1161. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0140.
12. Olesen K.K.W. et al. Coronary artery disease and risk of adverse cardiac events and stroke // Eur. J. Clin. Invest. – 2017. – V. 47. – No 11. – P. 819–828. DOI: 10.1111/eci.12804.

DOI: 10.48612/cgma/5dv1-v5p3-bpna

ОЦЕНКА ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ МИКРОКРОВОТОКА (MVI, B-FLOW) И КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ (CODED CONTRAST IMAGING)

В.Е. Гажонова[1]*, И.З. Пулатова[2], А.В. Зубарев[1]

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

[2] Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

ASSESSMENT OF THE VASCULARIZATION IN BREAST TUMORS USING MICROFLOW (MVI, B-FLOW) AND CONTRAST ENHANCEMENT (CODED CONTRAST IMAGING) TECHNOLOGIES

V.E. Gazhonova[1]*, I.Z. Pulatova[2], A.V. Zubarev[1]

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

[2] Center for Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

***E-mail:** vx969@yandex.ru

Аннотация

Одним из важных этапов ультразвукового исследования (УЗИ) любого образования или очага в молочной железе является оценка васкуляризации. **Цель исследования** – анализ эффективности методик оценки микрокровотока (MicroVascular Imaging – MVI и B-flow) и контрастного усиления (Coded Contrast Imaging) для изучения потенциала дифференциальной диагностики опухолей молочной железы. **Материалы и методы.** Обследован 81 пациент (4 мужчины и 77 женщин) в возрасте от 26 до 77 лет (средний возраст – 48 ± 7.7 года) с объемными образованиями в молочной железе, выявленными при маммографии или при обычном УЗИ. Все ультразвуковые исследования выполняли на аппарате Logic E10 (GE Healthcare, США) с применением линейных датчиков 6–15 и 6–24 МГц. С помощью цветового допплеровского картирования (ЦДК), MVI и B-flow оценивали степень васкуляризации по шкале Адлера (пять паттернов) и архитектонику сосудов. При неясной картине по данным MVI и B-flow выполняли УЗИ с контрастным усилением. Оценивали качественные параметры васкуляризации: степень насыщения контраста, характер накопления и распределения, скорость накопления и вымывания, дефекты перфузии, площадь опухоли до и после контрастирования. Проводили построение кривых с расчетом количественных параметров (TIC): время поступления (ArT), время до пика (TtoP), пиковая интенсивность (PI), площадь под кривой (AUC). Все пациенты прошли оперативное лечение с полным патоморфологическим анализом материала. **Результаты.** У 81 пациента было выявлено 95 очаговых опухолевых образований: злокачественные образования – 63 (66.3%), доброкачественные процессы – 32 (33.7%). Анализ Уилкоксона показал, что не было существенной разницы между MVI и B-flow ($p = 0.088$). Степень васкуляризации не являлась определяющим признаком, позволяющим судить о генезе образования. Однако результаты исследований MVI и ЦДК, а также B-flow и ЦДК достоверно различались ($p < 0.001$). Ангиоархитектоника и распределение сосудов в опухоли в равной степени были доступны для изучения как при MVI, так и при B-flow. Площадь под кривой составила 0.924 для MVI и 0.876 для B-flow. Разница между площадями под кривой для MVI и B-flow не была статистически значимой ($p = 0.129$). Точность комплексного подхода составила 0.845 ± 0.046 (с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) 0.755–0.914). Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0.0001$). Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) составили 84.5 и 75.5% соответственно. **Заключение.** Методы MVI и B-flow оказались более чувствительны, чем ЦДК, при выявлении опухолевых сосудов: они могут отображать микрососудистую архитектуру образований в молочной железе и обладают потенциалом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований. В спорных диагностических случаях используют технологию контрастного усиления.

Ключевые слова: микрокровоток, рак молочной железы, фиброаденома, B-flow, контраст-усиленное ультразвуковое исследование, молочная железа, BIRADS.

Abstract

Assessment of the vascularization in any formation or focus in the mammary gland is one of the important stages of ultrasound examination. **Purpose.** To analyze the effectiveness of the techniques applied for the evaluation of microblood flow (MVI, B-flow) and contrast enhancement (Coded Contrast Imaging) so as to explore their potential in the differential diagnostics in breast tumors. **Materials and methods.** 81 patient (4 males and 77 females), aged 26–77 (mean age 48 ± 7.7 years), with volumetric masses in the mammary gland which were detected at mammography or conventional ultrasound. All ultrasound examinations were performed at the Logic E10 device (GE Healthcare LLC), using 6–15 MHz and 6–24 MHz linear sensors. The degree of vascularization was assessed using CDC, MVI and B-flow by the Adler scale (5 patterns) and vascular architecture. In case of unclear picture at MVI and B-flow examinations, contrast-enhanced ultrasound was performed. The following qualitative parameters of vascularization

were assessed: degree of contrast saturation, accumulation and distribution nature, rate of accumulation and washout, perfusion defects, tumor area before and after the contrast. Curves were constructed using the following quantitative parameters (TIC): time of arrival (ArT), time to peak (TtoP), peak intensity (PI), area under the curve (AUC). All patients underwent surgical treatment with a complete pathomorphological analysis of their material. **Results.** 95 focal tumors were detected in 81 patient. Malignant tumors were in 63 (66.3%) cases, benign – in 32 (33.7%). The Wilcoxon's analysis showed that there was no significant difference between B-flow and MVI ($p = 0.088$). However, there were significant differences between MVI and CDC and between B-flow and CDC ($p < 0.001$). The degree of vascularization was not a decisive parameter for judging the tumor genesis.However, MVI and CDF findings, as well as B-flow and CDF findings differed significantly ($p < 0.001$). Angioarchitecture and vessel distribution in the tumor were equally available for the assessmentfor of both MVI and B-flow. The area under the curve was 0.924 for MVI and 0.876 for B-flow. Difference between the areas under the curve for MVI and B-flow was not statistically significant ($p = 0.129$). The accuracy of the integrated approach was 0.845 ± 0.046 (with 95% confidence interval (CI) of 0.755–0.914). The resulting prognostic model was statistically significant ($p < 0.0001$). Sensitivity (Se) and specificity (Sp) were 84.5 and 75.5%, respectively. **Conclusion.** MVI and B-flow methods have proven to be more sensitive than color Doppler imaging in detecting tumor vessels: they can display the microvascular architecture of breast lesions and have the potential to differentiate benign and malignant lesions. In the controversial diagnostic cases, contrast enhancement is used.

Keywords: microvasculature, breast cancer, fibroadenoma, B-flow, contrast-enhanced ultrasound, breast, BIRADS.

Ссылка для цитирования: Гажонова В.Е., Пулатова И.З., Зубарев А.В. Оценка васкуляризации опухолевых образований молочной железы с помощью технологии микрокровотока (MVI, B-flow) и контрастного усиления (Coded Contrast Imaging). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 22–28.

Одним из важных этапов ультразвукового исследования (УЗИ) любого образования или очага в молочной железе является оценка васкуляризации. Индукция васкуляризации в обычных условиях – это необходимый процесс для любого живого организма согласно теории J. Folkman и соавт. [1]. Экспериментально было доказано, что имеется прямая взаимосвязь между степенью васкуляризации опухоли при энергетическом картировании (ЭК) и плотностью сосудов при иммуногистохимическом анализе (ИГХ) [2]. Поэтому при оценке васкуляризации опухоли можно изучить ее неоангиогенез. Доказано, что наиболее агрессивные опухоли генерируют свою собственную сеть сосудистых каналов, причем ангиогенез и родственные ему механизмы являются для опухоли не только средствами устранения кислородного и метаболического дефицита, но и способом усиления агрессивности и метастазирования [3].

Анализу васкуляризации и количественных ее параметров в опухолях молочной железы при ультразвуковом исследовании с помощью ЦДК и ЭК было посвящено множество работ. До сих пор исследователи не достигли согласия относительно роли метода в дифференциальной диагностике злокачественного и доброкачественного образований молочной железы, не включив характеристики васкуляризации в определяющие категории.

Технология микрокровотока (MicroVascular Imaging – MVI) позволяет визуализировать больше сосудов в опухоли, чем это возможно при методиках ЦДК и ЭК. В этой технологии применен метод наложения нескольких фильтров для субтракции слабого кровотока в мельчайших сосудах от артефактов движения тканей, что позволяет получить практически сопоставимое с ангиографией изображение сосудов опухоли, но без искусственного контрастирования, и полнее охарактеризовать кровоток в образовании.

B-flow – это метод недопплеровской цифровой визуализации сосудов, который также можно использовать для визуализации мельчайших сосудов. B-flow с помощью цифрового преобразователя усиливает слабые сигналы и подавляет нежелательные эхо-сигналы от тканей с помощью запатентованной фирмой GE Healthcare техники под названием «кодированное возбуждение». С помощью этого метода возможно одновременно увидеть кровоток как в крупном, так и в мелких сосудах, вне зависимости от угла сканирования, что можно использовать для оценки васкуляризированных образований с сосудами разного калибра.

Для усиления характеристик допплеровского исследования низкоскоростных кровотоков при УЗИ применяется методика ультразвукового исследования с контрастным усилением [4]. Это технология, которая позволяет в реальном времени проследить циркуляцию контрастного препарата по опухолевым сосудам и рассчитать количественные параметры контрастирования с использованием программного обеспечения для построения временных кривых контрастирования (Time Intensity Curves) по аналогии с магнитно-резонансной томографией (МРТ) [5]. Но в отличие от МРТ, ультразвуковой контраст не проникает в межклеточное вещество и циркулирует только в сосудах, что дает истинную оценку сосудистого русла при неоваскуляризации [6, 7]. В отличие от обычных кровеносных сосудов, опухолевые микрососуды имеют повышенную проницаемость стенки и патологический механизм сосудистой регуляции, что приводит к раннему контрастированию и быстрому вымыванию контраста из опухолевого узла, соответственно, к более точной оценке его генеза и распространенности [8]. Показатели времени и скорости поступления контраста в опухоль, характера и продолжительности заполнения сосудов опухоли контрастом, время вымывания контраста обеспечивают информацию об особенностях ангиогенеза и ангиоархитектоники опухоли, что способствует расширению перспектив ранней диагностики очаговых образований молочных желез [9].

Цель исследования – анализ возможности методик MVI, B-flow и Coded Contrast Imaging для изучения потенциала дифференциальной диагностики опухолей молочной железы.

Материалы и методы

Для анализа возможностей методик был отобран 81 пациент в возрасте от 26 до 77 лет (средний возраст – 48 ± 7.7 года) с объемными образованиями в молочной железе, выявленными при маммографии или при обычном УЗИ. В исследуемой группе пациентов были четверо мужчин и 77 женщин. Женщин репродуктивного возраста – 56 (71.6%), в менопаузе – 21 (28.4%). Все испытуемые имели подтвержденное информированное согласие на участие в исследовании.

Все УЗИ выполняли на аппарате Logic E10 (GE Healthcare, США), с применением линейных датчиков 6–15 и 6–24 МГц.

Исследования в В-режиме проводили в стандартной программе для молочной железы. На первом этапе все опухоли первоначально исследовали в В-режиме с оценкой следующих критериев для распределения по категории BIRADS: форма, контуры, размеры, количество образований, границы, наличие акустической тени или микрокальцинатов, пространственная ориентация.

На втором этапе проводили оценку параметров васкуляризации образований в стандартных программах ЦДК, ЭК. Затем эти образования также по степени васкуляризации оценивали в режимах MVI и B-flow. Для исследования в режимах ЦДК и MVI в область интереса включали само образование и нормальную ткань молочной железы на расстоянии не менее 3 мм от образования. Настройки усиления были оптимизированы для каждого изображения. Во время обследования пациентов просили дышать спокойно во избежание оказания давления на датчик, чтобы не допустить коллапса сосудов. За реальный принимали сигнал кровотока только в том случае, если импульсный допплер показывал артериальный или венозный кровоток. Для исследования в режиме B-flow активировали опцию путем нажатия кнопки на панели прибора. При отсутствии визуализации сосудов переходили в режим двойного окна, для более точного позиционирования области интереса. Степень васкуляризации всех образований, выявленных с помощью ЦДК, ЭК, MVI и B-flow, оценивали по шкале Адлера, которую субъективно определяли исходя из четырех типов (0-й тип – нет сосудов, 1-й тип – единичный сосуд, 2-й тип – умеренная васкуляризация, 3-й тип – гиперваскуляризация) [10]. В режиме ЦДК, MVI и B-flow оценивали морфологические и топографические особенности сосудов внутри и вокруг образований.

На заключительном третьем этапе при неясной картине, по данным MVI и B-flow, выполняли УЗИ с контрастным усилением. Все ультразвуковые исследования проводил специалист, имеющий более чем 15-летний опыт проведения УЗИ молочных желез и более чем 10-летний опыт контрастного УЗИ. В качестве ультразвукового контрастного вещества использовали препарат SonoVue (Bracco, Милан, Италия) в дозировке 2.4–4.8 мл, который вводили внутривенно болюсно, после чего вводили 5–10 мл солевого раствора. Механический индекс был установлен на уровне 0.02. Запись данных эхоконтрастирования выполняли в течение 120 секунд для дальнейшей обработки и анализа. Оценивали качественные параметры васкуляризации: степень насыщения контраста, характер накопления и распределения, скорость накопления и вымывания, дефекты перфузии, площадь опухоли до и после контрастирования. Проводили построение кривых с расчетом количественных параметров (TIC): время поступления (ArT), время до пика (TtoP), пиковая интенсивность (PI), площадь под кривой (AUC). При контрастных исследованиях в качестве целевой была выбрана плоскость поражения с большей васкуляризацией.

Пациентки со всеми выявленными образованиями в дальнейшем прошли оперативное лечение с полным патоморфологическим и иммуногистохимическим анализами материала и записью видеоклипов для про- и ретроспективной оценки с привлечением к анализу дополнительных экспертов.

Статистический анализ данных проведен с помощью встроенной программы Excel-2017 (Microsoft, США). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение; σ – стандартное отклонение. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$. Для сравнения эффективности методов ЦДК, MVI и B-flow при оценке васкуляризации одного и того же поражения молочной железы был применен критерий Уилкоксона для связанных рангов. Различия в кровеносных сосудах внутри поражений молочной железы и морфологические особенности сосудов внутри и вокруг поражений были оценены с помощью χ^2-критерия или точного критерия Фишера, а паттерны микрососудистой архитектуры проанализированы с помощью критерия предельной однородности. Также был использован анализ ROC-кривой.

Результаты

При проведении детальной ультразвуковой визуализации в В-режиме у 81 пациента было выявлено 95 очаговых опухолевых образований.

Все выявленные очаговые образования по результатам морфологических исследований были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты со злокачественными образованиями – 63 (66.3%): внутрипротоковая карцинома *in situ* (n = 5), инвазивный протоковый рак (n = 31), инвазивная дольковая карцинома (n = 23), муцинозный рак (n = 4). Вторую группу составили пациенты с доброкачественными процессами – 32 (33.7%) образования: фиброаденома (n = 17), внутрипротоковые папилломы (n = 5), аденоз (n = 6), стромальный фиброз (n = 4).

В первой группе в серошкальном режиме средний размер злокачественных опухолей составлял 2.3 ± 1.3 см (диапазон – 0.5–6.2 см) и были характерны следующие ультразвуковые критерии: 53 (84.1%) образования имели неровные нечеткие контуры, у 61 (96.8%) отмечалась пониженная эхогенность, 37 (58.7%) имели вертикальную ориентацию, у 16 (25.4%) вокруг определялись инфильтративные изменения окружающих тканей, 34 (54.0%) образования имели акустическую тень, 15 (23.8%) содержали кальцинаты. Причем у 41 (65.1%) образования присутствовало три и более эхографических признака злокачественности, в 15 (23.8%) случаях – два признака, 7 (11.1%) образований имели лишь один ультразвуковой критерий.

Во второй группе, где очаговые образования носили доброкачественный характер, средний размер образований составлял 1.1 ± 0.8 см (диапазон – 0.4–2.9 см) и выявлялись следующие критерии: в серошкальном режиме также отмечалась пониженная эхогенность – у 18 (56.3%) образований, неровность контуров – у 12 (37.5%), наличие кальцинатов – в 2 (6.3%) образованиях, вертикальная ориентация – 3 (9.4%) узла, акустическая тень определялась за 2 (6.3%) образованиями. На основании всех совокупных признаков, согласно категоризации по BIRADS, пациенты были распределены следующим образом: категория 3 – 22 (23.2%) пациента, категория 4A – 11 (11.6%) пациентов, 4B – 23 (24.2%) пациента, 4C –39 (41.0%) пациентов.

Степень кровотока во всех очагах поражения оценивали по методу Адлера [10] (табл. 1).

Анализ Уилкоксона показал отсутствие существенной разницы между результатами исследований методами MVI и B-flow ($p = 0.088$), однако полученные данные методов MVI и ЦДК, а также B-flow и ЦДК достоверно различались ($p < 0.001$).

Аваскулярными и гиповаскулярными оказались 23 (36.5%) злокачественных образования, среди которых DCIS составил 3 (60%) случая, инвазивный протоковый рак – 8 (25%) случаев, дольковая инвазивная карцинома – 9 (39%) случаев и муцинозный рак – 3 (75%) случая. Из 15 (49%) гипо- и аваскулярных доброкачественных очагов встречались фиброаденомы – 5 (29%) случаев, внутрипротоковые папилломы – 3 (60%) случая, аденоз склерозирующий – 3 (50%) случая и стромальный фиброз – 4 (100%) случая.

Таблица 1

Степень васкуляризации образований по Адлеру, %

Методика	Тип образования	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3
ЦДК/ЭК	Доброкачественный	8 (25)	23 (72)	1 (3)	0 (0)
	Злокачественный	12 (20)	16 (25)	16 (25)	19 (30)
MVI	Доброкачественный	6 (19)	9 (28)	11 (34)	6 (19)
	Злокачественный	1 (2)	8 (12)	25 (40)	29 (46)
B-flow	Доброкачественный	5 (15.5)	8 (25)	12 (37.5)	9 (22)
	Злокачественный	0 (0)	6 (9)	26 (41)	31 (50)

Таблица 2

Характер распределения сосудов внутри опухолевых очагов молочной железы (n = 95)

Морфология и распределение сосудов	Доброкачественные (n = 32)	Злокачественные (n = 63)	P
Расширенные и спиралевидные	5	21	< 0.001
Пенетрирующие	3	20	< 0.001
Спикулообразные или радиальные	0	22	< 0.001
Круговые	24	0	< 0.001

Таблица 3

Микрососудистая морфология в образованиях молочной железы на основе данных MVI и B-flow

Патология тип	Микрососудистый паттерн, n (%)				
	Не васкуляризированный	Линейный или периферический круговой	Древовидный ветвящийся	Хаотичный скрученный	По типу клешни краба
Доброкачественная (n = 32)	15 (46)	7 (21)	10 (31)	1 (3)	0
Злокачественная (n = 63)	23 (36)	3 (4)	4 (6)	11 (17)	22 (35)
Всего (n = 95)	38	10	14	12	22

Умерено-васкуляризированными и гиперваскулярными были 39 (63.5%) злокачественных образований и 17 (51%) доброкачественных. При злокачественных опухолях умеренный кровоток и гиперваскуляризация встречались при DCIS в 2 (40%) случаях, при инвазивной карциноме – в 22 из 31 случая (71%), в 14 (61%) – при инвазивной дольковой карциноме, в 1 (25%) случае – при муцинозном раке. При доброкачественных опухолях более интенсивный кровоток отмечался в 12 (70%) фиброаденомах, 2 (40%) внутрипротоковых папилломах, 3 (50%) случаях пролиферирующего аденоза.

Эти данные свидетельствуют о вариабельности васкуляризации очаговых образований молочной железы и о более высокой информативности методик MVI и B-flow в сравнении с ЦДК для выявления мелких опухолевых сосудов при злокачественных процессах. Наличие усиленного кровотока в образовании не свидетельствует о его характере, а лишь является его специфической особенностью, отражающей клеточную и пролиферативную активность. Таким образом, степень васкуляризации не является определяющим признаком, позволяющим судить о генезе образования и его злокачественности или доброкачественности. Поэтому мы обратились к оценке морфологии и структуры сосудистого рисунка для возможного использования этих признаков с целью категоризации очаговых образований молочной железы.

Различия в морфологических особенностях и распределении сосудов между доброкачественными и злокачественными образованиями были статистически значимыми (табл. 2). В некоторых злокачественных образованиях было обнаружено более одного злокачественного признака. В злокачественных образованиях чаще встречались расширенные и извитые проникающие и радиальные сосуды, в то время как кольцевидные сосуды наблюдались в основном в доброкачественных образованиях.

Исследования показали значительные различия в микрососудистой архитектуре между доброкачественными и злокачественными образованиями ($p < 0.001$). Морфология и распределение сосудов в равной степени были доступны для изучения как при методике MVI, так и при B-flow.

На основании морфологических особенностей и распределения микрососудов архитектура поражений молочной железы была разделена на пять паттернов: 1 – аваскулярный паттерн; 2 – линейный или криволинейный паттерн, при котором внутри поражения были обнаружены одиночные или несколько прямых или слегка изогнутых сосудов без пересечения; 3 – древовидный паттерн, который состоял из пропорционально расположенных сосудов, разветвляющихся внутри очагов поражения; 4 – рисунок, в котором преобладало скрученное и хаотичное расположение и нерегулярные сосуды внутри очага поражения с менее чем двумя увеличенными и перекрученными сосудами, окружающими очаг поражения; 5 – рисунок, похожий на клешню краба, который характеризовался радиальными сосудами, с небольшими входящими проникающими сосудами, обычно видимыми в периферической области (табл. 3).

Кривые операционных характеристик были построены в соответствии с микрососудистой архитектурой поражений молочной железы, выявленных с помощью MVI и B-flow (рис. 1). Площадь под кривой составила 0.924 для MVI и 0.876 для B-flow. Разница между площадями под кривой для MVI и B-flow не была статистически значимой ($p = 0.129$).

Были проанализированы также особенности визуализации злокачественных и доброкачественных образований молочной железы при УЗИ с контрастным усилением (табл. 4). Как видно из представленных в табл. 4 данных, среднее время поступления контрастного вещества при злокачественных образованиях молочной железы достоверно сокращалось

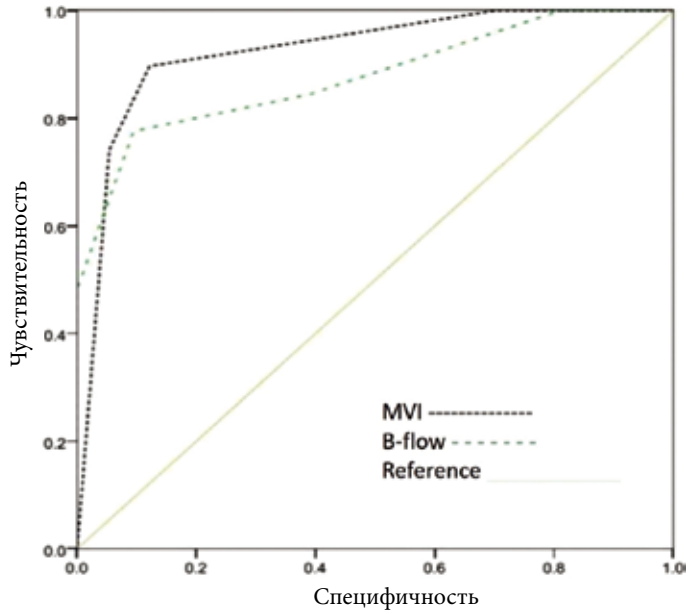


Рис. 1. Кривые операционных характеристик, выявленных с помощью MVI и B-flow

в 1.6 раза (22.45 ± 16.2 в сравнении с 36.41 ± 1.4; p < 0.01), также сокращались показатели времени от начала инъекции до периода пика накопления в 1.6 раза (16.38 ± 3.8 в сравнении с 26.17 ± 5.6; p < 0.01). Уровень пиковой интенсивности (PI) при злокачественных образованиях молочной железы, наоборот, повышался в 1.5 раза по отношению к пиковой интенсивности при доброкачественных новообразованиях (10.01 ± 4.4 в сравнении с 6.51 ± 3.5; p < 0.01).

Результаты показали очевидные различия в характеристиках визуализации при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением между группами злокачественных и доброкачественных образований (p < 0.05) (рис. 2).

При злокачественных поражениях в основном наблюдался дефект перфузии (88.9% в сравнении с 12.5%; p < 0.01), который выражался в неравномерном и частичном накоплении контраста. И наоборот, доброкачественные поражения молочной железы в основном характеризовались отсутствием дефекта перфузии. Кроме того, в большинстве случаев в злокачественных поражениях молочной железы отмечалось увеличение диаметра зоны контрастирования (65.1% в сравнении с 15.6%; p < 0.01).

При анализе графика кривых зависимости времени контрастирования от ее интенсивности отмечено, что в 88.4% случаев при злокачественных очаговых образованиях молочной железы тип кривой был быстро нарастающим и медленно спадающим, в то время как при доброкачественных поражениях молочной железы отмечалось два варианта кривых: в 75.3% случаев тип кривой был медленно нарастающим и быстро спадающим, в 17.8% случаев – быстро нарастающим и быстро спадающим.

Точность комплексного подхода с применением методов MVI, B-flow в интеграции с контраст-усиленным ультразвуковым исследованием очаговых образований молочных желез,

Таблица 4

Характеристика показателей контраст-усиленной эхографии среди обследованных пациентов

Критерии	Злокачественные очаги, n = 63		Доброкачественные очаги, n = 32		P
	абс.	%	абс.	%	
Качественные критерии					
Скорость накопления повышенная синхронная пониженная	 56 6 1	 88.9 9.5 1.6	 18 8 6	 56.3 25.0 18.7	 < 0.05 < 0.05 < 0.01
Степень насыщения Изо-/гипо- гипер-	 23 40	 36.5 63.5	 26 6	 81.3 18.7	 < 0.05 < 0.01
Структура гомогенная гетерогенная	 16 47	 25.4 74.6	 23 9	 71.9 28.1	 < 0.05 < 0.05
Контуры четкие размытые	 13 50	 20.6 79.4	 20 12	 62.5 37.5	 < 0.01 < 0.05
Дефект перфузии отсутствует присутствует	 7 56	 11.1 88.9	 28 4	 87.5 12.5	 < 0.01 < 0.01
Перфораторные сосуды отсутствуют присутствуют	 24 39	 38.1 61.9	 16 58	 80.5 19.5	 < 0.05 < 0.01
Размер после контрастирования без изменений увеличился	 22 41	 34.9 65.1	 27 5	 84.4 15.6	 < 0.05 < 0.01
Количественные критерии (M ± m)					
Среднее время поступления (ArT)	22.45 ± 16.2		36.41 ± 1.4		< 0.01
Время до пика (TTP)	16.38 ± 3.8		26.17 ± 5.6		< 0.01
Пиковая интенсивность (PI)	10.01 ± 4.4		6.51 ± 3.5		< 0.01
Площадь под кривой (AUC)	329.18 ± 112.3		211.22 ± 82.4		< 0.01
Время вымывания (WoT)	152.42 ± 32.1		107.24 ± 23.3		< 0.05

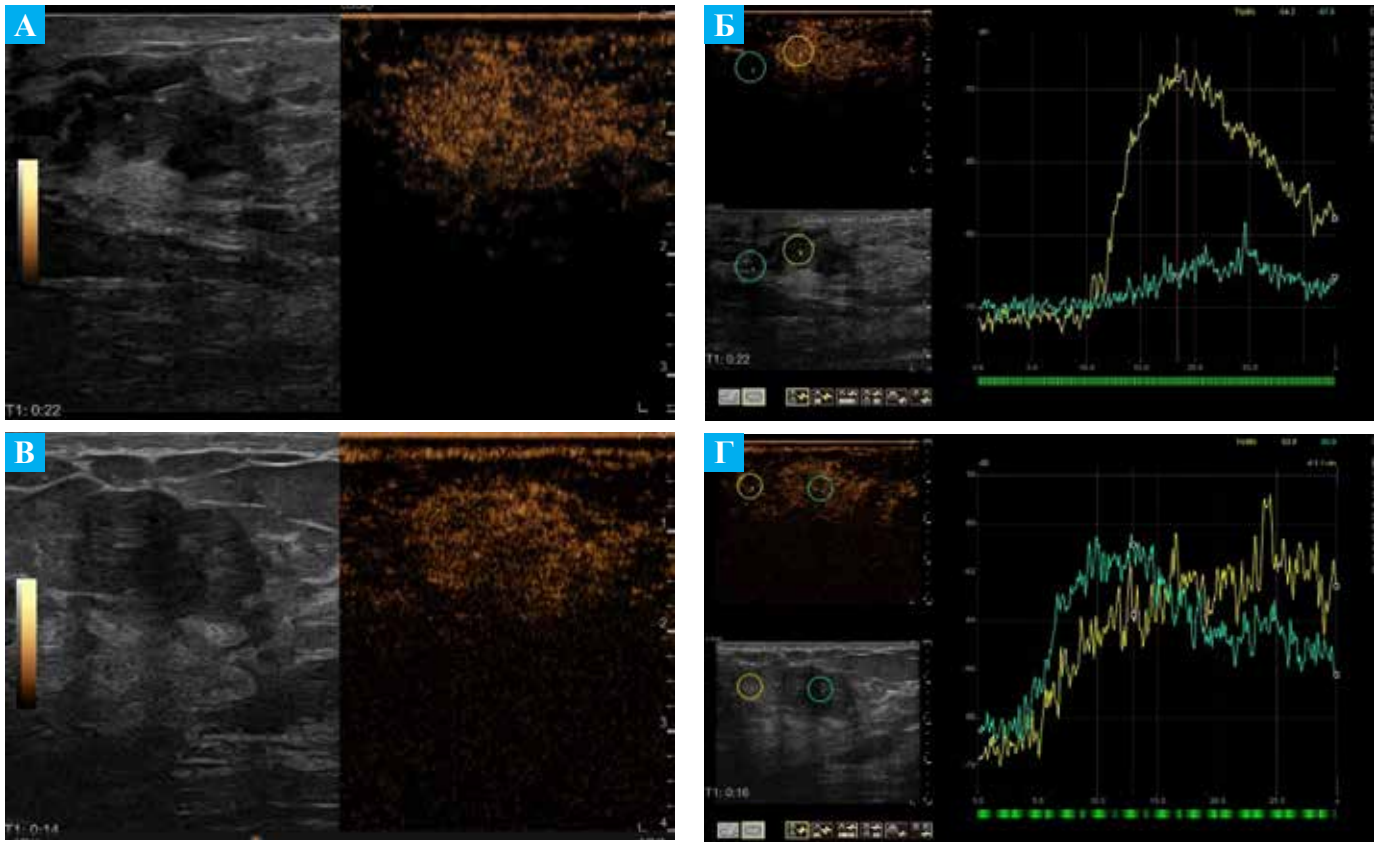


Рис. 2. Контраст-усиленная эхография объемных образований молочной железы (А, Б – инвазивная карцинома; В, Г – фиброаденома): А – контрастирование на уровне пика заполнения контрастом злокачественной опухоли по типу полного заполнения с увеличением площади контрастирования; Б – характер кривой контрастирования в виде пика; В – контрастирование на уровне пика заполнения контрастом доброкачественной опухоли по типу полного заполнения; Г – тип контрастирования сопоставим с контрастированием окружающей ткани без пика

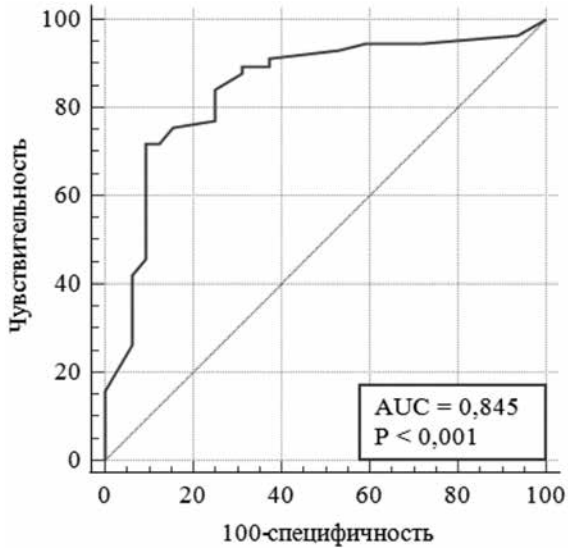


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая точность комплексного подхода в интеграции с контраст-усиленным ультразвуковым исследованием очаговых образований молочной железы

полученная при оценке зависимости вероятности устойчивости от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа, представлена на рис. 3.

Площадь под ROC-кривой, характеризующая точность комплексного подхода в интеграции с контраст-усиленным ультразвуковым исследованием очаговых образований молочной железы, составила 0.845 ± 0.046 с 95% ДИ 0.755–0.914. Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0.0001$). Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) составили 84.5 и 75.5% соответственно.

Точность комплексного ультразвукового исследования с применением методов MVI, B-flow в интеграции с контраст-усиленным ультразвуковым исследованием очаговых образований молочных желез составила 97.1%. Показатели чувствительности и специфичности составили 88.3 и 97.6% соответственно.

Обсуждение

Ангиогенез имеет решающее значение для развития опухоли и метастазирования. MVI и B-flow – это разные методы, позволяющие обнаружить кровоток внутри опухолей молочной железы, в основе которых лежат различные принципы получения изображения сосудов: допплеровский для MVI и недопплеровский для B-flow. Доброкачественные образования либо не имеют цветовых сигналов, либо имеют слабые сигналы, в то время как умеренные и выраженные сигналы обычно наблюдаются при злокачественных образованиях [11]. Однако ЦДК не позволяет обнаружить микрососуды (сосуды диаметром менее 100 мкм). Васкулярность опухоли не могла быть четко определена с помощью ЦДК, что затрудняло идентификацию гиперваскулярных доброкачественных поражений от злокачественных. При анализе результатов данной работы было обнаружено, что фоновые шумы, которые накладываются на ткани с высоким эхо-сигналом внутри молочной железы, улучшали отображение мелких сосудов опухоли при MVI.

Количество обнаруживаемых сосудов увеличилось, а фоновые шумы были подавлены. Количество сосудов, обнаруживаемых с помощью MVI, но не ЦДК, может повысить диагностическую эффективность в дифференциальной диагностике очаговых образований молочной железы [12]. Результаты данного исследования показали, что с помощью метода MVI в половине доброкачественных образований и в большинстве злокачественных образований выявлены практически одинаковые степени васкуляризации образований, что характеризует недостаточность использования только полуколичественного анализа для независимого определения доброкачественных и злокачественных образований.

Наличие проникающих и разветвленных сосудов с нарушенной структурой является важным признаком злокачественных образований. Поскольку при методике MVI не используются контрастные вещества, это позволяет за достаточное время завершить сканирование всей молочной железы и многоплоскостное сканирование очагов поражения. При использовании морфологии сосудистых структур и тип паттерна в качестве критерия злокачественности диагностические способности методов MVI и B-flow существенно не различались, однако были достоверно выше ЦДК.

Тем не менее между микрососудистой архитектурой, отображаемой методами MVI и B-flow, есть некоторые различия. MVI является допплеровской технологией и у нее есть ограничения, связанные с артефактами движения, пульсации и перпендикулярным ходом сосудов. В отличие от этого, у методики B-flow, как у недопплеровской технологии, имеются преимущества и она может регистрировать больше сигналов кровотока, чем MVI. Таким образом, радиальные сосуды, особенно те, которые проходят параллельно связке Купера, было трудно обнаружить с помощью MVI и легче с помощью B-flow-технологии. Более того, для очагов или частей очагов глубокорасположенных тканей, оба метода едва ли подходили для точного описания сосудов. В этих случаях предпочтение отдается технологии Coded Contrast Imaging.

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в режиме Coded Contrast Imaging позволяет визуализировать микрососудистую архитектуру опухолей молочной железы благодаря своей способности обнаруживать микрососуды (диаметром 7–10 мкм). В предыдущих исследованиях сообщалось об оценке микрососудистой архитектуры опухолей молочной железы с помощью метода MVI. Было выявлено, что доброкачественные образования в основном имеют древовидную структуру, а злокачественные – по типу клешни краба [13,14]. В нашем исследовании паттерн, напоминающий дерево, чаще встречался при доброкачественных образованиях, чем при злокачественных. Также были выделены еще два типа микрососудистой архитектуры: бессосудистая и линейная, и оба этих типа часто встречались в доброкачественных образованиях при использовании метода MVI.

Заключение

Таким образом, использование технологии контрастного усиления помогает в спорных диагностических случаях, когда необходимо принятие решение о повышении или понижении категории по BIRADS для направления пациентов на интервенционное вмешательство при неоднозначных данных исследований по методам MVI и B-flow. Применение чувствительных технологий, при низкой скорости кровотока, имеет большое значение для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы BIRADS 3–4. Данные методы исследования компенсируют недостатки друг друга, значительно повышая точность диагностики и позволяя избежать задержки сроков начала лечения и определения вида терапии при выявлении злокачественных образований.

Литература

1. Folkman J. Angiogenesis and breast cancer // J. Clin. Oncol. – 1994. – V. 12. – No 3. – P. 441– 443. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.3.441.
2. Zhu Y. et al. Quantitative analysis of superb microvascular imaging for monitoring tumor response to chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer // Front. Oncol. – 2023. – V. 4. – No 12. – P. 1074173. DOI: 10.3389/fonc.2022.1074173.
3. Brem S.S. et al. Angiogenesis: a marker for neoplastic transformation of mammary papillary hyperplasia // Science. – 1977. – V. 4. – No 195. – P. 880–882. DOI: 10.1126/science.402692.
4. Cui Q. et al. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis // World J. Surg. Oncol. –2020. –V. 29. – No 18. – P. 112. DOI: 10.1186/s12957-020-01890-z.
5. Evans A. et al. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic factors // Radiology. –2012. – V. 263. – No 3. – P. 673–677. DOI: 10.1148/radiol.12111317.
6. Lang M. et al. Head-to-head comparison of perfluorobutane contrast-enhanced US and multiparametric MRI for breast cancer: a prospective, multicenter study // Breast Cancer Res. – 2023. – V. 30. – No 25. – P. 61. DOI: 10.1186/s13058-023-01650-3.
7. Boca Bene I. et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis and treatment modulation of breast cancer // J. Pers. Med. – 2021. – V. 30. – No 11. – P. 81. DOI: 10.3390/jpm11020081.
8. Shao S. et al. Ultrasound features for prediction of long-term outcomes of women with primary breast cancer < 20 mm // Front. Oncol. – 2023. – V. 16. – No 13. – P. 1103397. DOI: 10.3389/fonc.2023.1103397.
9. Chen J. et al. Multi-parameter ultrasonography-based predictive model for breast cancer diagnosis // Front. Oncol. – 2022. – V. 17. – No 12. – P. 1027784. DOI: 10.3389/fonc.2022.1027784.
10. Adler D.D. et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings // Ultrasound Med. Biol. – 1990. – V. 16. – No 6. – P. 553–559. DOI: 10.1016/0301-5629(90)90020-d.
11. Zhang G. et al. Ultrasound super-resolution imaging for differential diagnosis of breast masses // Front. Oncol. – 2022. – V. 3. – No 12. – P. 1049991. DOI: 10.3389/fonc.2022.1049991.
12. Mao Y. et al. The comparative study of color doppler flow imaging, superb microvascular imaging, contrast-enhanced ultrasound micro flow imaging in blood flow analysis of solid renal mass // Cancer Imaging. –2022. – V. 3. – No 22. – P. 21. DOI: 10.1186/s40644-022-00458-2.
13. Mehdikhani B. et al. Evaluation of diagnostic value of Doppler ultrasound in the diagnosis of malignant breast masses // Eur. J. Transl. Myol. – 2024. – V. 26. – No 34. – P. 12372. DOI: 10.4081/ejtm.2024.12372.
14. Wang X. et al. Diagnostic value of shear wave elastography combined with super microvascular imaging for BI-RADS 3-5 nodules // Front. Oncol. – 2023. – V. 5. – No 13. – P. 1192630. DOI: 10.3389/fonc.2023.1192630.

DOI: 10.48612/cgma/1ppm-2a3b-afp4

ТРЕХЭТАПНЫЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ ЧИСТОТЫ КРАЕВ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.Л. Подберезина[1*], И.Е. Овчинникова[1], Л.В. Москвина[1], А.И. Баринова[2], В.В. Бояринцев[2]

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

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

THREE-STAGE INTRAOPERATIVE CONTROL OF RESECTION MARGIN CLEANLINESS IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT AT EARLY STAGES OF BREAST CANCER

Yu.L. Podberezina[1*], I.E. Ovchinnikova[1], L.V. Moskvina[1], A.I. Barinova[2], V.V. Boyarintsev[2]

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

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

***E-mail:** doctor.podberezina@gmail.com

Аннотация

Критерием радикальности органосохраняющих операций (ОСО) при раннем раке молочной железы (рРМЖ) является определение чистоты краев резекции. Интраоперационное гистологическое исследование имеет объективную погрешность. Трехэтапный интраоперационный контроль (ТИК) способствует повышению точности результатов оценки краев с возможностью коррекции объема удаляемых тканей в ходе одной операции. **Цель исследования** – оценить эффективность ТИК чистоты краев резекции при органосохраняющем хирургическом лечении рРМЖ. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 103 пациенток с рРМЖ, патологическими микрокальцинатами или непальпируемыми образованиями с признаками злокачественности, выявленными при томосинтезной (ТС) маммографии и комплексном обследовании. Всем выполняли маркировку патологического очага под контролем ТС в положении prone-position. После ОСО удаленная ткань маркировалась и направлялась на ТС-секторографию с соблюдением топографической ориентации. Далее проводили срочное гистологическое исследование. Все результаты сопоставляли с плановым морфологическим ответом. **Результаты.** Во всех 103 случаях оценивали рентгенологическую чистоту краев резекции, которая составила 100 (97.1%) случаев. Гистологически чистота краев резекции интраоперационно была подтверждена в 98 (95.1%) случаях первичного резецирования и в 5 (4.8%) случаях с досечением одного из краев, что полностью совпало с результатами плановой паталого-анатомической оценки. **Заключение.** С учетом полученных данных ТИК чистоты краев резекции при органосохраняющем лечении рРМЖ доказал свою эффективность и точность в сравнении с результатами планового гистологического ответа и позволил избежать дополнительных резекций в послеоперационный период.

Ключевые слова: минимальный рак молочной железы, органосохраняющее лечение, томосинтез, интраоперационное исследование, секторография, края резекции.

Abstract

A key criterion for the efficacy of organ-sparing operations (OSO) in early-stage breast cancer (ESBC) is the assessment of resection margin status. Intraoperative histological evaluation, although widely used, is associated with an inherent diagnostic error. The implementation of a three-stage intraoperative control (TIC) protocol enables a more accurate intraoperative assessment of resection margins and facilitates precise delineation of the excised tissue volume within a single surgical procedure. **Purpose**. The purpose of this study was to evaluate TsC effectiveness in assessing the quality of margin resection during organ-preserving surgery for ESBC. **Materials and methods.** Outcomes of the treatment of 103 patients with diagnosed ESBC, pathological microcalcifications, or non-palpable lesions with signs of malignancy were analyzed. For diagnostics, tomosynthesis mammography and comprehensive imaging were used. All lesions were preoperatively marked under tomosynthesis guidance using a prone-position system. Following OPS, excised tissue was topographically labeled by the surgeon and subjected to tomosynthesis sector radiography with preserved anatomical orientation. After that, an urgent histopathological analysis was performed. All intraoperative findings were compared with final histopathological results. **Results.** Radiological assessment of resection margin status was performed in all 103 cases, with negative margins confirmed in 100 cases (97.1%). Histologically, margin status was confirmed as negative in 98 cases (95.1%) after primary resection and in 5 cases (4.8%) following additional resection of one margin. These findings showed complete concordance with the final scheduled histopathological evaluation. **Conclusion.** Based on our findings, three-step intraoperative control tehcnique for assessing resection margins during organ-preserving surgery at early-stage breast cancer has demonstrated its high accuracy and reliability when compared to standard histopathological analysis. Such an approach effectively eliminates the need for secondary surgical interventions in the postoperative period.

Keywords: minimal breast cancer, breast-conserving treatment, tomosynthesis, intratissue marking, sectorography, resection margins.

Ссылка для цитирования: Подберезина Ю.Л., Овчинникова И.Е., Москвина Л.В., Баринова А.И., Бояринцев В.В. Трехэтапный интраоперационный контроль чистоты краев резекции при органосохраняющем лечении ранних стадий рака молочной железы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 29–33.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологической патологии среди женского населения в Российской Федерации [1]. С интеграцией в практику современных диагностических технологий прослеживается тенденция к увеличению первично выявленных злокачественных новообразований (ЗНО) молочной железы на ранних стадиях, а именно от Tis до T1bN0M0 [1, 2]. Применение диагностических лучевых методов, таких как цифровая маммография (ММГ), томосинтез (ТС), контрастная маммография, ультразвуковые исследования (УЗИ) с соноэластографией, магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамическим контрастным усилением (ДКУ), становятся рутинными и общедоступными. Проведение core-биопсий и вакуум-аспирационных биопсий под контролем навигационной аппаратуры позволяет верифицировать РМЖ при малых и минимальных формах. Рост достоверных результатов достигается благодаря внедрению ТС биопсии, в том числе в положении prone-position [3]. Важным аспектом для достижения в последующем высоких показателей качества хирургического лечения является одномоментная установка рентгеноконтрастной метки в область патологического очага в ткани молочной железы.

Хирургический метод является основным в комплексном лечении рРМЖ [4]. Малые и минимальные размеры опухолевых образований позволяют сократить объем элиминации здоровой ткани, благодаря чему значительно расширен спектр органосохраняющих операций. Это существенно повлияло на улучшение косметического результата, сроки реабилитации, психологический комфорт и качество жизни пациентов [4]. Однако достижение радикальности хирургического лечения при непальпируемых образованиях ассоциировано со сложностью предоперационной разметки, гистологической вырезки и морфологической оценки удаленного материала. В подобных случаях важной составляющей является слаженная многоэтапная работа хирурга, лучевого диагноста и патоморфолога. В связи с этим целесообразно использование интервенционных методик, с помощью которых выполняется предоперационная внутритканевая маркировка опухоли или кластера микрокальцинатов, позволяющая не только прицельно определить топографию патологического очага в молочной железе, но и минимизировать объем удаляемой ткани с достижением хорошего эстетического результата.

Оптимальными границами резекции (R0) при органосохраняющем лечении РМЖ считаются отсутствие инвазивного рака в крае (no ink on tumor) или отступ ≥ 2 мм от края при раке *in situ*, что минимизирует риск развития местного рецидива [5]. Более широкие отрицательные края резекции не улучшают прогноз общей и безрецидивной выживаемости [4, 6, 7]. Напротив, положительный край (R1) увеличивает частоту развития местных рецидивов, риск продолженного роста опухоли, ее прогрессию из форм *in situ* до инвазивных, что негативно сказывается на течении заболевания [4, 7, 8]. В клиниках с большим опытом выполнения ОСО при рРМЖ отмечаются более высокие показатели безрецидивного течения заболевания [9, 10].

Интраоперационный рентгенологический и патоморфологический контроль чистоты краев резекции является важным инструментом в получении данных о радикальности проведенной операции, который в обязательном порядке сопоставляется с результатами планового гистологического исследования [2, 11]. При оценке краев резекции можно выделить три этапа: хирургический, диагностический (лучевой) и патологоанатомический. Методы оценки краев резекции подразделяются на срочные – интраоперационные и плановые – послеоперационные. Бесспорно, плановое патоморфологическое исследование является более точным и окончательным. Однако оно не позволяет корректировать объем операции непосредственно во время ее выполнения [11, 12]. В связи с этим важно проведение срочной интраоперационной оценки по оптимизированной схеме, что существенно снижает количество реопераций [3, 7, 13]. Для повышения эффективности данного исследования необходимо применение комплексного подхода, включающего выполнение рентгеновской секторографии, которая показала высокую диагностическую точность – от 75 до 94% [4, 8, 10–12, 11, 14].

Цель исследования – оценка эффективности ТИК чистоты краев резекции при органосохраняющем хирургическом лечении рРМЖ.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 103 пациенток, средний возраст которых составил 57 ± 2 года.

Критерии включения:

- наличие непальпируемого образования или патологических микрокальцинатов в ткани молочной железы с признаками злокачественности, выявленными при ТС маммографии (BI-RADS 4A-5);
- гистологическая верификация (в том числе подозрение на ЗНО – susp.), полученная под контролем ТС;
- отсутствие признаков мультицентричности.

В комплекс стандартного диагностического обследования входили УЗИ, цифровая ММГ, ТС и при необходимости МРТ молочных желез с ДКУ или контрастная маммография. Биопсию под контролем ТС выполняли на маммографе системы «Омикрон Плюс» в положении prone-position.

Всем пациенткам выполняли предоперационную разметку под контролем ТС в положении prone-position с установкой маркировочной пункционной иглы 16G × 100 мм и введением стерильного раствора 0.05% трипанового синего объемом от 1.0 до 1.5 мл по одной или нескольким точкам, обозначающим центр или края опухоли и/или области микрокальцинатов. С учетом предполагаемого хирургического доступа разметку выполняли в краниокаудальной (CC) или медиолатеральной (ML) проекции.

ОСО проводили по предоперационной разметке. Объем вмешательства определяли в каждом конкретном случае индивидуально – в зависимости от клинико-лучевых и патоморфологических данных. Полученный операционный материал подлежал обязательной маркировке хирургом путем прошивания нижнего и медиального краев резекции (рис. 1).

Во всех случаях проводили ТС-секторографию с укладкой удаленной ткани на детектор маммографа, в соответствии с расположением в молочной железе (рис. 2, 3).

Срочное патологоанатомическое исследование материала выполняли с окраской хирургических краев маркировочной краской. При этом обязательно учитывали данные о топографии патологического участка, полученные при секторографии.

Рис. 1. Интраоперационная разметка краев резекции

Рис. 2. Укладка сектора в соответствии с предоперационной маммографией

Методика секторографии

Секторографию выполняли с использованием стационарной маммографической системы «Омикрон Плюс» в комбинированном режиме цифровой ММГ с ТС. Послеоперационный материал на специальной рентгенопрозрачной пластине помещали на кожух детектора, а также изолировали полимерной пленкой. Позиционирование удаленных тканей осуществляли в соответствии с анатомическим расположением участка в железе в кранио-каудальной проекции для дальнейшего анализа предоперационных маммограмм и послеоперационных снимков (рис. 4, 5).

Во время исследования компрессию препарата не проводили с целью сохранения структуры тканей железы и анатомической целостности краев резекции. Маркерами рентген-визуализации опухолевого роста в крае резекции (R1), подлежащими оценке служили: наличие опухолевого узла, наличие тяжистой перестройки структуры, наличие подозрительных микрокальцинатов вблизи краев резекции (< 2 мм) с указанием расстояния до каждого из краев резецированного сектора молочной железы. Результаты оценки секторографических изображений передавали в операционную. Среднее время выполнения исследования не превышало 10 минут, что не оказывало существенного влияния на продолжительность операции.

После секторографии операционный материал незамедлительно передавали в патоморфологическую лабораторию для срочного гистологического исследования. Дополнительно формировали протокол с уточнением локализации, размера и топографии патологического очага.

Рис. 3. Секторография

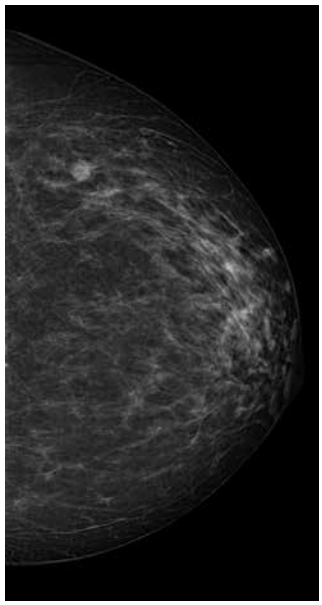


Рис. 4. Маммография Lcc – узловое образование малого размера в наружном отделе

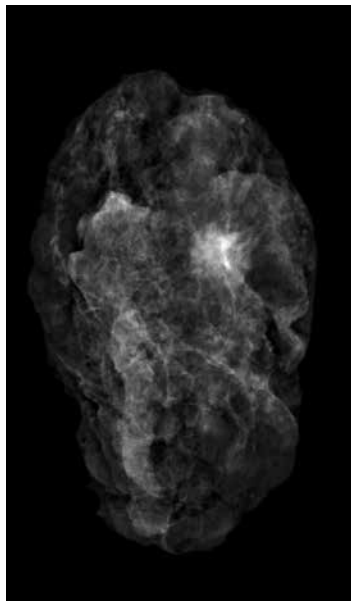


Рис. 5. Сектор молочной железы – образование в толще сектора, чистые края резекции

Рис. 6. Патоморфологическая послойная вырезка

Срочное интраоперационное патологоанатомическое исследование

Обработку операционного материала проводили в патологоанатомическом отделении с применением стандартных методик подготовки и интерпретации препаратов. При поступлении в отделение материал анатомически ориентировали с учетом хирургической маркировки и рентгенологического протокола. Поле этого края резекции маркировали гистологическим красителем, устойчивым к вымыванию в проводке, позволяющим достоверно оценить истинный хирургический край в микропрепарате. Сектор исследовали на параллельных сагиттальных срезах с шагом 0.4 см, выполняемых перпендикулярно к коже (переднему краю) со стороны фасциального края (рис. 6). По маркировке определяли зону интереса или опухолевый узел, выполняли макроскопическую оценку расстояния от опухоли до краев резекции с фиксацией результатов в протоколе. Участок (участки) с минимальным расстоянием от опухоли до края (краев) резекции брали в работу для выполнения срочного интраоперационного патологоанатомического исследования, срез выполняли перпендикулярно к плоскости хирургического края, чтобы оценить расстояние по микроскопии. Длительность срочного гистологического исследования не превышала 20–30 минут. Заключение сразу направляли в операционную.

В случае положительного края резекции по результатам секторографии и/или срочного гистологического исследования выполняли расширение объема операции в направлении положительного края. Вторично резецированные ткани молочной железы маркировали и отправляли на срочное патоморфологическое исследование.

Статистические методы: использовали описательный метод, включающий процентное распределение, среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Этические аспекты исследования: все пациенты давали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство, обработку персональных данных, использование анонимизированных данных в научных целях и фотофиксацию.

Результаты

В исследуемой группе пациенток узловые образования молочной железы были выявлены в 56 (54.4%) и скопление микрокальцинатов – в 47 (45.6 %) случаях. У 57 пациенток по результатам core-биопсии был верифицирован инвазивный рак, у семи – внутрипротоковая карцинома (DCIS), у 16 – материал подозрителен в отношении РМЖ, в 23 случаях биопсию проводили эксцизионно ввиду сложности доступа или очень малой зоны патологии. Распределение по стадиям было следующим: cTisN0M0 – 7 (10.9%), cT1aN0M0 – 21 (32.8%), cT1bN0M0 – 36 (56.3%), в 39 (37,8%) случаях первичной верификации не было.

Во всех 103 случаях оценивали рентгенологическую чистоту краев резекции, которая составила 100 (97.1%) случаев. Гистологически чистота краев резекции интраоперационно была подтверждена в 98 (95.1%) случаях первичного резецирования и в 5 (4.8%) случаях с досечением одного из краев. Патоморфологические диагнозы распределились следующим образом: у 80 (77.6%) пациенток выявлен РМЖ (*in situ* протоковый, дольковый, инфильтративный протоковый), у 2 (1.9%) – радиальный рубец Сэмба, у 21 (20%) – внутрипротоковый папилломатоз. С учетом полученных данных рентгенологическая точность оценки «чистого края» – 97.1% – является достоверной и коррелируется со срочным гистологическим исследованием – 95.1%. Установленная разница в 2% статистически не значима.

Обсуждение

Выявление РМЖ на ранней стадии, в том числе минимальных и малых форм, существенно увеличило количество ОСО, направленных, с одной стороны, на полное удаление опухоли, а с другой – на уменьшение объема удаляемой здоровой ткани [4]. Однако для достижения высоких показателей безрецидивной и общей выживаемости пациентов с РМЖ важен тщательный отбор кандидатов для выполнения ОСО и объективное подтверждение радикальности проведенного лечения. Это обусловлено тем, что наличие клеток опухоли в крае резекции является предвестником развития местного рецидива [4, 11]. Наибольшую эффективность продемонстрировал комплексный подход, основанный на трехэтапной оценке резецированных тканей, включающей хирургическую маркировку,

интраоперационную ТС-секторографию с соблюдением топографической ориентации и срочное патологоанатомическое исследование. Необходимо отметить, что сопоставление интраоперационных исследований с результатами планового гистологического заключения позволило подтвердить точность в 95.1% случаев, из чего следует, что алгоритм трехэтапного контроля при органосохраняющем лечении РМЖ является достоверным и точным подтверждением радикальности выполненной операции.

Заключение

Применение ТИК чистоты краев резекции при органосохраняющем хирургическом лечении рРМЖ является сложной методикой, требующей мультидисциплинарного подхода как на этапе планирования хирургического лечения и непосредственно во время операции, так и после нее. Данная методика показала высокую эффективность, явилась полезным инструментом для непосредственной интраоперационной оценки краев резекции и позволила избежать повторных хирургических вмешательств в послеоперационный период.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна и др. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality) / edited by A.D. Kaprin et al. – Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. – 276 p. In Russian]. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf.
2. Воронцов Д.А. и др. Оценка границ резекции рака молочной железы при органосохраняющих операциях с использованием мультимодальной оптической когерентной томографии // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2023. – Т. 19. – № 2. – С. 34–46. [Vorontsov D.A. et al. Assessment of resection margins during breast-conserving surgery using multimodal optical coherence tomography // Tumors of Female Reproductive System. – 2023. – V. 19. – No 2. – P. 34–46. In Russian]. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-34-46.
3. Catelli A. et al. Safety and efficacy of tomosynthesis-guided breast biopsies in the prone position: monocentric study and review of the literature // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2022. – V. 148. – No 4. – P. 967–974. DOI: 10.1007/s00432-021-03674-8.
4. Бондарчук Я.И. и др. Интраоперационная оценка краев резекции с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18. – № 4. – С. 43–51. [Ya.I. Bondarchuk et al. Intraoperative evaluation of the resection margin with the usage of digital two-point sectorography (Faxitron PathVision) // Tumors of Female Reproductive System. – 2022. – V. 18 – No 4. – P. 43–51. In Russian]. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-43-51.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 1.2025–2025. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
6. Бондарчук Я.И. и др. Оценка статуса краев резекции у больных раком молочной железы при органосохраняющих операциях с применением интраоперационной маммографии // Радиология – практика. – 2023. – № 4. – С. 71–81. [Ya. I. Bondarchuk et al. Assessment of the Status of Resection Margins in Patients with Breast Cancer During Breast-Conserving Surgery Using Intraoperative Mammography // Radiology – Practice. – 2023. – No 4. – P. 71–81. In Russian]. DOI: 10.52560/2713-0118-2023-4-71-81.
7. Almasarweh S. et al. Specimen tomosynthesis provides no additional value to specimen ultrasound in ultrasound-visible malignant breast lesions // Scand. J. Surg. – 2024. – V. 113. – No 3. – P. 237–245. DOI: 10.1177/14574969241233435.
8. Bundred J.R. et al. Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2022. – V. 378. – P. 1–11. DOI: 10.1136/bmj-2022-070346.
9. Колядина И.В. По следам SABCS 2022: Top-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику // Современная онкология. – 2023. – Т. 25. – № 1. – С. 35–45. [Kolyadina I.V. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice: a review // Journal of Modern Oncology. – 2023. – V. 25. – No 1. – P. 35–45. In Russian]. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053.
10. Подберезина Ю.Л. и др. Контроль краев резекции в определении адекватности хирургического лечения «минимального» рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 3. – С. 9–14. [Podberezina Y.L. et al. Control of resection margins in the determination of adequate surgical treatment of nonpalpable breast cancer // Tumors of Female Reproductive System. – 2011. – No 3. – P. 9–14. In Russian]. DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-3-9-14.
11. Зикиряходжаев А.Д. и др. Тактика лечения больных раком молочной железы после органосохраняющих операций при положительных краях резекции R1 // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66. – № 3. – С. 262–269. [Zikiryakhodzhaev A.D. et al. Treatment tactics for patients with breast cancer after organ-preserving operations with positive resection margins R1 // Problems in Oncology. – 2020. – V. 66. – No 3. – P. 262–269. In Russian]. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-262-269.
12. Vanni G. et al. Cavity shave margins in breast conservative surgery a strategy to reduce positive margins and surgical time // Curr. Oncol. – 2024. – V. 31 (1). – P. 511–520. DOI: 10.3390/curroncol31010035.
13. Xu D. et al. Can we do breast-conserving surgery without intraoperative frozen section of margin? // Clin. Breast Cancer. – 2024. – V. 24 (3). – P. 191–198. DOI: 10.1016/j.clbc.2024.01.019.
14. Javed N. et al. Correlation of intra operative specimen imaging with final histopathology in breast conserving surgery for breast cancer // J. Pak. Med. Assoc. – 2024. – V. 74 (2). – P. 252–263. DOI: 10.47391/JPMA.8397.

DOI: 10.48612/cgma/xazv-2a2r-zgr8

ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.З. Хасанов[1, 2*], М.Г. Тухбатуллин[2], А.В. Ларюков[1, 2], Н.А. Савельева[1, 2], Г.Т. Басиашвили[1], Е.Е. Фомина[2], Д.М. Хасанова[3]

[1] ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора М.З. Сигала», Казань

[2] Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Казань

[3] ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань

MULTIPARAMETRIC ULTRASOUND IN THE DIAGNOSTICS OF PROSTATE CANCER

M.Z. Khasanov[1, 2*], M.G. Tukhbatullin[2], A.V. Laryukov[1, 2], N.A. Savelyeva[1, 2], G.T. Basiashvili[1], E.E. Fomina[2], D.M. Khasanova[3]

[1] Prof. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of, Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

[2] Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

[3] Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Аннотация

Развитие диагностики рака предстательной железы на основе мультипараметрического ультразвукового исследования является перспективным направлением. **Цель исследования –** оценить возможности мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике рака предстательной железы. **Материалы и методы.** Выполнен анализ данных мультипараметрического ультразвукового исследования предстательной железы (В-режим, допплерография, эластография сдвиговой волной и внутривенное контрастное усиление) 66 пациентов с подозрением на рак предстательной железы. **Результаты.** Рак предстательной железы был верифицирован у 41 пациента, доброкачественные изменения – у 25. Признаками рака считали гипоэхогенное гиперваскулярное образование в периферической зоне с нечеткими, неровными контурами, с жесткостью Emean≥37.8 кПа, с наличием двух признаков количественной оценки формы кривой «время – интенсивность» – угол накопления β≥69.5° и угол вымывания α≤69.5°. Оценку информативности осуществляли для каждого используемого ультразвукового режима и при их сочетании. Наилучшие диагностические возможности продемонстрировала комбинация ультразвуковых признаков без учета данных допплерографических режимов. При таком сочетании чувствительность составила 100.0%, специфичность – 92.0%, точность – 97.0%, предсказательность положительного значения – 95.4%, предсказательность отрицательного значения – 100.0%. **Заключение.** Мультипараметрическое ультразвуковое исследование предстательной железы с использованием количественных тестов является информативным методом в диагностике рака предстательной железы.

Ключевые слова: предстательная железа, рак предстательной железы, мультипараметрическое ультразвуковое исследование, эластография сдвиговой волной, контраст-усиленное ультразвуковое исследование.

Abstract

Multi-parametric ultrasound in the diagnostics of prostate cancer is a promising direction. **Purpose.** To assess potentials of multi-parametric ultrasound examination in the diagnostics of prostate cancer. **Materials and methods.** Findings of the multi-parametric ultrasound examination of the prostate gland (B-mode, dopplerography, shear wave elastography and intravenous contrast enhancement) in 66 patients with suspected prostate cancer were analyzed. **Results.** Prostate cancer was verified in 41 patient, benign changes – in 25. Signs of cancer were considered to be the following: hypoechoic hypervascular formation in the peripheral zone with unclear, uneven contours, Emean stiffness≥37.8 kPa, two signs of quantification of the shape of «time – intensity» curve – accumulation angle β≥69.5° and wash out angle α≤69.5°. The information content was assessed for each ultrasound mode used and for their combination. The best diagnostic potentials were demonstrated in the combination of ultrasound signs, but without consideration of dopplerographic modes data. With such a combination, sensitivity was equal to 100.0%, specificity – to 92.0%, accuracy – 97.0%, predictiveness of positive value – 95.4%, and predictiveness of negative value – 100.0%. **Conclusion.** Multi-parametric ultrasound examination of the prostate gland with quantitative tests is an informative tool in the diagnostics of prostate cancer.

Keywords: prostate gland, prostate cancer, multiparametric ultrasound, shear wave elastography, contrast enhanced ultrasound.

Ссылка для цитирования: Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Ларюков А.В., Савельева Н.А., Басиашвили Г.Т., Фомина Е.Е., Хасанова Д.М. Возможности мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике рака предстательной железы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 34–37.

Актуальность проблемы рака предстательной железы (РПЖ) обусловлена прежде всего распространенностью данной патологии. Так, в нашей стране с 2022 г. данная патология стала ведущей в структуре онкологической заболеваемости мужского населения (17.0%), далее следуют заболевания трахеи, бронхов, легкого (15.5%), которые долгое время были на первом ранговом месте [1]. Основными методами инструментальной диагностики рака предстательной железы являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Существуют различные режимы МРТ,

объединенные в мультипараметрическую МРТ (МпМРТ) [2]. На сегодняшний день МпМРТ является эталонным методом в диагностике и стадировании РПЖ [3]. Однако при всех преимуществах ограничениями метода являются стоимость процедуры, время ожидания и проведения исследования. Трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) предстательной железы (ПЖ) является наиболее распространенным способом визуализации железы. Информативность стандартного ТРУЗИ в диагностике РПЖ недостаточна [4]. В связи с этим внедряются дополнительные режимы, позволяющие говорить о мультипараметрическом УЗИ (МпУЗИ). Развитие инструментальной диагностики РПЖ на основе мультипараметрического ультразвука представляется перспективным [5].

Цель исследования – оценить возможности мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике рака предстательной железы.

Материалы и методы

В работе анализировали данные МпУЗИ 66 пациентов с подозрением на РПЖ по данным В-режима ТРУЗИ. Исследования выполняли на ультразвуковых аппаратах S 40 exp (Sonoscape, Китай), Resona 7 (Mindray, Китай), Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) до проведения системной и прицельных биопсий. Вначале оценивали состояние предстательной железы с использованием стандартных ультразвуковых режимов. По данным серошкального режима, РПЖ определяли при наличии любых двух признаков из следующих: гипоэхогенность очага, нечеткий контур, неровный контур. По данным цветового допплеровского картирования (ЦДК) и энергетического допплеровского картирования (ЭДК), осуществляли качественную оценку. Признаками РПЖ считали асимметричное распределение цветовых пятен с дезорганизацией сосудистого русла в периферической зоне.

Жесткость ПЖ оценивали с помощью ультразвуковой эластографии сдвиговой волной (УЭСВ) на сканере Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) внутриполостным микроконвексным датчиком (3–12 МГц). Эластометрию проводили в поперечной плоскости в зонах очагового образования и в интактном участке периферической зоны. Пороговым значением для РПЖ считали Emean ≥ 37.8 кПа или индекс жесткости SWE-ratio ≥ 1.94 [6]. УЗИ с внутривенным контрастным усилением (КУУЗИ) выполняли на ультразвуковом сканере Resona 7 (Mindray, Китай) с использованием внутриполостного датчика 4–6 МГц в режиме Contrast (механический индекс (МИ) 0.08–0.12). Использовали ультразвуковой контрастный препарат (УКП) «Серы гексафторида» (Bracco Swiss, SA, Швейцария) в количестве 2.4 мл готовой смеси на одно исследование. Исследования проводили по стандартной методике в поперечной плоскости. Ретроспективно в режиме количественного анализа кривые строили в зонах очагового образования и в интактном участке периферической зоны. Пороговым значением для РПЖ считали одновременное наличие двух признаков: угол накопления $\beta \geq 69.5°$ и угол вымывания $\alpha \leq 69.5°$ [7].

По данным проведенного МпУЗИ определяли зону интереса для проведения биопсии. Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ SPSS (версия 13.0). Информативность МпУЗИ оценивали путем расчета чувствительности, специфичности, точности, предсказательности положительного и отрицательного значений по общепринятым формулам. Достоверность различий переменных оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни, критерия χ^2 и критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

Таблица 1

Характеристика пациентов по клинико-лабораторным данным

Параметр	Группа сравнения (n = 25)	РПЖ (n = 41)	p
Возраст	66.5 58.0–70.0 46.0–82.0	68.0 60.5–72.5 50.0–81.0	0.219
ПСА, нг/мл	6.5 4.9–8.8 1.26–14.53	9.8 7.0–17.9 0.78–89.0	0.002
Объем ПЖ, мл	45.5 35.0–65.0 21.0–140.0	38.0 33.0–47.0 21.0–80.0	0.101
Размер очага, мм	9.0 7.0–11.0 4.0–17.0	14.0 10.0–22.0 5.0–50.0	0.000

Примечание. Первая строка ячейки – значение медианы, вторая строка ячейки – 25-й и 75-й процентили, третья строка ячейки – минимальные и максимальные значения.

Результаты и обсуждение

По результатам биопсии были сформированы две группы (табл. 1).

Полученные данные МпУЗИ оценивали отдельно для каждого используемого режима и при их сочетании. Анализ информативности МпУЗИ проводили согласно диагностическим матрицам (табл. 2).

По результатам анализа была подтверждена низкая информативность стандартного ТРУЗИ в диагностике РПЖ (табл. 3). Так, серошкальный режим характеризовался большим числом ложноположительных результатов, а допплерографические режимы – большим числом ложноотрицательных. Информативность УЭСВ была наилучшей среди используемых режимов.

Добавление к В-режиму дополнительных модальностей повышает специфичность исследования, а в случае с УЭСВ повышение было максимальным. Комбинация В-режима и УЭСВ также показала высокие показатели ППЗ – 94.1%. Снижение чувствительности комплексов можно объяснить низкой специфичностью серошкальных признаков.

Мультипараметрический подход с учетом данных всех используемых режимов (В-режим, ЦДК, ЭДК, ультразвуковая эластография сдвиговой волной, контрастное усиленное) характеризовался семью ложноотрицательными результатами и двумя ложноположительными. С учетом высокого уровня ложноотрицательных результатов по данным ЦДК, ЭДК был произведен анализ без их учета. Такая комбинация обеспечила наилучшую информативность в диагностике РПЖ.

На основании полученных данных предложен алгоритм использования МпУЗИ в диагностике РПЖ (рис. 1).

Первым этапом проводится стандартное ТРУЗИ с выделением двух категорий пациентов: 1) с наличием очагового образования периферической зоны; 2) без очагового образования периферической зоны. Следующим этапом всем пациентам проводят УЭСВ. С учетом высоких показателей ППЗ параметров модуля Юнга пациенты с результатами эластометрии периферической зоны «Emean ≥ 37,8 кПа, SWE ratio ≥ 1,94» направляются на стандартную биопсию ПЖ с указанием зон для прицельного забора, без учета данных стандартных УЗ режимов. Пациентам с очаговым образованием периферической зоны и с показателями эластометрии ниже порогового значения (Emean < 37.8 кПа или SWE – ratio < 1.94), учитывая высокие показатели чувствительности

Таблица 2

Диагностические комбинации МпУЗИ в диагностике РПЖ

УЗ режимы	Диагностические матрицы
В-режим	Регистрация любых двух и более признаков
ЦДК, ЭДК	Регистрация признака гиперваскуляризации
УЭСВ	Emean ≥ 37.8 кПа или SWE-ratio ≥ 1.94
КУУЗИ	Угол накопления β ≥ 69.5° + угол вымывания α ≤ 69.5°
В-режим + ЦДК, ЭДК	Регистрация любых двух и более признаков В-режима + признак гиперваскуляризации
В-режим + УЭСВ	Регистрация любых двух и более признаков В-режима + Emean ≥ 37.8 кПа или SWE-ratio ≥ 1.94
В-режим + КУУЗИ	Регистрация любых двух и более признаков В-режима + угол накопления β ≥ 69.5° + угол вымывания α ≤ 69.5°
МпУЗИ	Регистрация любых пяти и более из следующих признаков: нечеткий контур, неровный контур, гипоэхогенность очага, гиперваскуляризация по данным допплерографических режимов, Emean ≥ 37.8 кПа или SWE-ratio ≥ 1.94, угол накопления β ≥ 69.5° + угол вымывания α ≤ 69.5°
МпУЗИ	Регистрация любых пяти и более из следующих признаков: нечеткий контур, неровный контур, гипоэхогенность очага, Emean ≥ 37.8 кПа или SWE-ratio ≥ 1.94, угол накопления β ≥ 69.5° + угол вымывания α ≤ 69.5°

Таблица 3

Информативность ультразвуковых режимов в диагностике РПЖ, %

Режим	Чувствительность	Специфичность	Точность	ППЗ	ПОЗ
В-режим	87.8	40.0	69.7	70.6	66.7
ЦДК, ЭДК	31.7	60.0	42.4	56.5	34.9
УЭСВ	87.8	92.0	89.4	94.7	82.1
КУУЗИ	92.7	80.0	87.9	88.4	87.0
В-режим + ЦДК, ЭДК	85.4	68.0	78.8	81.4	73.9
В-режим + УЭСВ	78.1	92.0	83.3	94.1	71.9
В-режим + КУУЗИ	92.7	68.0	83.3	82.6	85.0
МпУЗИ: В-режим + ЦДК + ЭДК + УЭСВ + КУУЗИ	82.9	92.0	86.4	94.4	76.7
МпУЗИ: В-режим + УЭСВ + КУУЗИ	100.0	92.0	97.0	95.4	100.0

Примечание. ППЗ – предсказательность положительного значения, ПОЗ – предсказательность отрицательного значения.

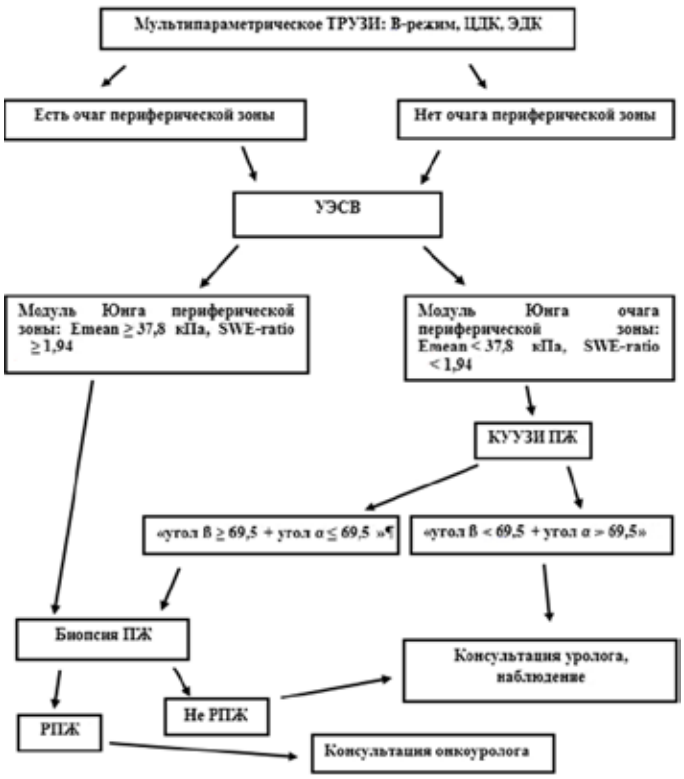


Рис. 1. Схема применения МпУЗИ в диагностике РПЖ

В-режима, рекомендовано проведение УЗИ с контрастным усилением с расчетом углов накопления и вымывания. При получении положительных пороговых значений углов для РПЖ (угол накопления β ≥ 69.5° + угол вымывания α ≤ 69.5°) рекомендовано провести биопсию ПЖ с прицельными забо-рами. Остальным пациентам избирается тактика динамического наблюдения с использованием стандартных методов исследования ПЖ и УЭСВ. Использование данной схемы позволяет выявить большее количество подозрительных очагов для последующего проведения прицельного забора материала на гистологическое исследование. Высокие показатели информативности количественных тестов МпУЗИ обуславливают диагностическую ценность данного алгоритма. На рис. 2 представлен пример применения МпУЗИ в диагностике РПЖ.

По данным исследования в В-режиме были отмечены неоднородность и утолщение периферической зоны слева. Анализируемые серошкальные признаки не определялись. Признак гиперваскуляризации, по данным ЭДК, был положительный. Значение Emean в периферической зоне слева составило до 69 кПа, SWE-ratio в сравнении с неизмененной периферической зоной справа – до 4.5. Пороговые значения по углам кривой «время – интенсивность» также были положительными для РПЖ. По результатам биопсии в левой доле ПЖ диагностирована ацинарная аденокарцинома в 6 баллов по Глисону (3 + 3) (рис. 3).

Таким образом, мультипараметрический подход в данном примере помог правильно интерпретировать выявленные изменения и определить зону для прицельной биопсии.

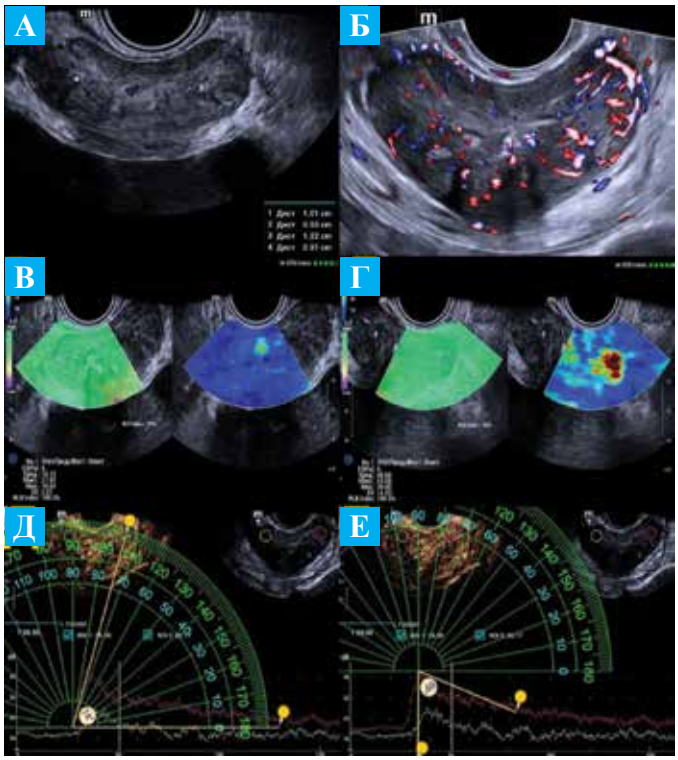


Рис. 2. Рак предстательной железы, МпУЗИ:
А – серошкальный режим; Б – режим ЭДК;
В, Г – режим УЭСВ; Д – КУУЗИ: измерение угла накопления;
Е – КУУЗИ: измерение угла вымывания

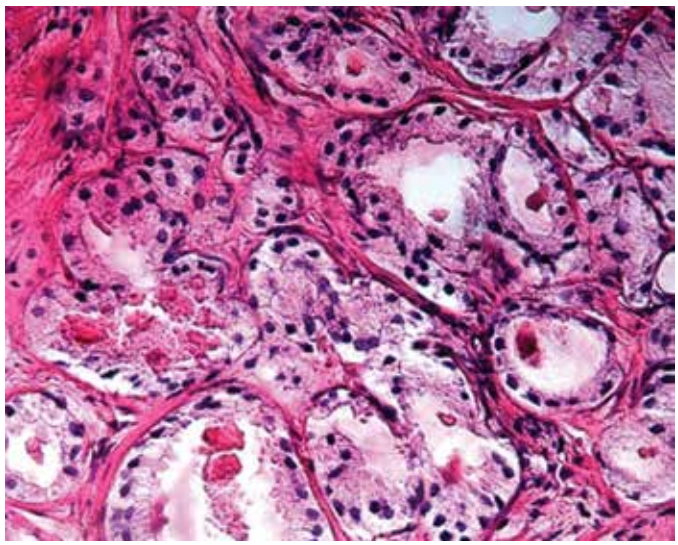


Рис. 3. Микропрепарат гистологического исследования рака предстательной железы. Окраска гематоксилин и эозин, ×400

Заключение

Изолированное использование ультразвуковых режимов не обеспечивает эффективную диагностику РПЖ. В нашем исследовании объединение их в мультипараметрическое УЗИ позволило получить наилучшие показатели информативности. Ультразвуковое исследование предстательной железы с комплексным использованием современных ультразвуковых режимов позволяет детально оценить очаговые изменения. Дальнейшее изучение возможностей МпУЗИ в диагностике РПЖ представляется перспективным направлением развития ультразвуковой диагностики.

Литература

1. Каприн А.Д. и др. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2024. – С. 276. [Kaprin A.D. et al. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). – M.: MSROI named after P.A. Herzen – branch of the FSBI "NMRC of Radiology" Ministry of Health of Russia. – 2024. – P. 276. In Russian].
2. Junker D. et al. Potentials and limitations of real-time elastography for prostate cancer detection: a whole mount step section analysis // The Scientific World Journal. – 2012. – V. 2012. – P. 1–6. DOI: 10.1100/2012/193213.
3. Zawaideh J.P. et al. Diagnostic accuracy of biparametric versus multiparametric prostate MRI: assessment of contrast benefit in clinical practice // European Radiology. – 2020. DOI: 10.1007/s00330-020-06782-0.
4. Smeenge M. et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel // BJU International. – 2012. – V. 110. – No 7. – P. 942–948. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x.
5. Correas J.-M. et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer // World Journal of Urology. – 2020. – P. 1–16. DOI: 10.1007/s00345-020-03193-0.
6. Mannaerts C.K. et al. Detection of clinically significant prostate cancer in biopsy–naïve men: direct comparison of systematic biopsy, multiparametric MRI – and contrast-ultrasound-dispersion imaging-targeted biopsy // BJU International. – 2020. – V. 126. – No 4. – P. 481–493. DOI: 10.1111/bju.15093.
7. Хасанов М.З. и др. Возможности трансректальной ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной в диагностике рака предстательной железы // Актуальные вопросы и современные технологии ультразвуковой диагностики в клинической практике: сб. науч. трудов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова: Чебоксары. – 2024. – С. 8–14. [Khasanov M.Z. et al. The possibilities of transrectal ultrasound elastometry by shear wave in the diagnosis of prostate cancer // Current issues and modern ultrasound diagnostics technologies in clinical practice: Collection of scientific papers of the Russian Scientific and Practical conference with international participation. – Chuvash State University named after I.N. Ulyanov: Cheboksary. – 2024. – P. 8–14. In Russian].
8. Хасанов М.З. и др. Значение трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговой патологии предстательной железы: одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30. –№ 1. – С. 58–68. [Khasanov M.Z. et al. Contrast-Enhanced Transrectal Ultrasound for Differential Diagnosis of Focal Pathology of Prostate: Single-Center Retrospective Comparative Study // Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2023. – V. 30. – No 1. – P. 58–68. In Russian]. DOI: https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-58-68.

DOI: 10.48612/cgma/kxu1-uuk9-a11z

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

А.В. Поташов[1], О.Ю. Богаевская[1], В.В. Кочубей[1, 3], М.Г. Вершинина[2, 4], А.В. Кочубей[1, 2*]

[1] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва

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

[3] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

[4] ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

INFLAMMATORY COMPLICATIONS DURING DENTAL IMPLANTATION

A.V. Potashov[1], O.Yu. Bogaevskaya[1], V.V. Kochubey[1, 3], M.G. Vershinina[2, 4], A.V. Kochubey[1, 2*]

[1] Academy of Postgraduate Education under Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow, Russia

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

[3] Russian University of Medicine, Moscow, Russia

[4] National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

***E-mail:** kochoubeya@gmail.com

Аннотация

С учетом того, что распространенность воспалительных осложнений при дентальной имплантации достигает 45%, целью исследования стало изучение структуры и причин воспалительных осложнений при дентальной имплантации. **Материалы и методы.** Выполнен анализ 469 случаев дентальной имплантации условно-съемными протезами по медицинским картам и 598 случаев дентальной имплантации при собственном наблюдении с оценкой гигиенической очистки зубов методом Федорова и Володкиной. Статистическому анализу в SPSS подвергнуты переменные: возраст, пол, происхождение дентального имплантата, тип воспалительного осложнения, индекс гигиены. **Результаты.** В медицинских картах на 469 случаев дентальной имплантации зафиксировано 127 (27.1%) случаев воспалительных осложнений, при собственном наблюдении 598 случаев дентальной имплантации выявлено 454 (75.9%) воспалительных осложнения. В обеих группах у женщин частота воспалительных осложнений после дентальной имплантации была ниже, чем у мужчин ($p < 0.05$). Среднее значение индекса гигиены рта пациентов с условно-съемными протезами 2.19 ± 0.9; нет разницы индекса гигиены у мужчин и женщин, $p = 0.948$; есть корреляция возраста и индекса гигиены, $r = 0.65$, $p \leq 0.001$; у пациентов без осложнений индекс гигиены лучше, чем у пациентов с осложнениями, $p \leq 0.001$. Связь возраста и осложнений опосредована корреляцией обеих переменных с индексом гигиены ($r = 0.918$, $p \leq 0.001$ в сравнении с $r = 0.745$, $p \leq 0.001$). **Заключение.** Связь частоты и тяжести воспалительных осложнений при имплантации зубов с индексом гигиены рта, а также его ухудшение с возрастом указывают на необходимость акцентирования пожилых на гигиене рта.

Ключевые слова: дентальная имплантация, воспалительные осложнения рта, условно-съемные протезы.

Abstract

Because the prevalence of inflammatory complications in dental implantation reaches 45%, the goal of this trial was to study the structure and causes of inflammatory complications in dental implantation. **Materials and methods.** The authors analyzed 469 medical records with dental implantation of conditionally removable dentures and 598 cases of dental implantation as their personal observation. Their patients were recommended to make the hygienic cleaning of their teeth by the Fedorov and Volodkina method. The following variables were subjected to statistical analysis in SPSS: age, gender, origin of dental implant, type of inflammatory complication, hygiene index. **Results.** Among 469 medical records, there were 127 (27.1%) cases of inflammatory complications, while the authors' own observation of 598 cases of dental implantation revealed 454 (75.9%) inflammatory complications. In both groups, the rate of inflammatory complications after dental implantation was lower in women than in men ($p < 0.05$). The average score of oral hygiene index in patients with conditionally removable dentures was 2.19 ± 0.9. There was no difference in the hygiene index between men and women, $p = 0.948$. There was no any correlation between age and hygiene index, $r = 0.65$, $p \leq 0.001$. In patients without complications, the hygiene index was better than in patients with complications, $p \leq 0.001$. The relationship between age and complications is mediated by the correlation of both variables with the hygiene index ($r = 0.918$, $p \leq 0.001$ vs $r = 0.745$, $p \leq 0.001$). **Conclusion.** Association between the rate and severity of inflammatory complications in dental implantation oral hygiene index and patients' aging highlights the necessity to draw attention of elderly patients to their oral hygiene.

Keywords: dental implantation, inflammatory complications, oral cavity, conditionally removable dentures.

Ссылка для цитирования: Поташов А.В., Богаевская О.Ю., Кочубей В.В., Вершинина М.Г., Кочубей А.В. Воспалительные осложнения при дентальной имплантации. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 38–41.

Введение

Ежегодно по всему миру устанавливается более 12 млн дентальных имплантатов [1]. По национальному реестру стоматологического статуса и лечения Швеции, который включает более 4 млн взрослых, посещающих государственные стоматологические учреждения, доля пациентов с одним и более зубными имплантатами увеличилась с 1.7% в 2009 г. до 2.8% в 2016 г. [2].

По сравнению с полными съемными протезами конструкции условно-съемных протезов на дентальных имплантатах обладают большей функциональностью, что способствует повышению качества жизни пациентов и обеспечивает хорошую эстетику. Необходимым условием для достижения успешного результата является наличие здоровых мягких тканей в области дентальных имплантатов. Несмотря на составляющие конструкции дентальных имплантатов, индивидуальные формирователи десны, обеспечивающие защиту периимплантной зоны от инфекции, количество воспалительных осложнений у пациентов с дентальной имплантацией растет [3]. Распространенность периимплантита достигает 45% у пациентов с дентальной имплантацией, причем у 14.5% отмечается периимплантит средней и тяжелой степени тяжести [4].

Хотя в течение первых 50 месяцев наблюдения влияния предрасположенности к пародонтиту на скорость потери имплантата не наблюдалось, но у пациентов с тяжелым пародонтитом риск потерять имплантат в долгосрочной перспективе в восемь раз выше (> 50 месяцев) [5].

Установлено, что влияние окклюзионной перегрузки и воспаления мягких тканей на остеоинтеграцию различно [6]. В то время как перегрузка и/или травма приводили к внезапной потере всей остеоинтеграции и развитию разрыва между поверхностью имплантата и окружающими минерализованными тканями, воспаление мягких тканей, вызванное лигатурой, вело к прогрессирующей краевой потере костной ткани.

С учетом роста распространенности дентальной имплантации и влияния воспалительных осложнений в периимплантных тканях на успешность имплантации, *целью исследования* явилось изучение структуры и причин воспалительных осложнений при дентальной имплантации условно-съемными протезами.

Материалы и методы

Исследование было разделено на два этапа. На обоих этапах размер выборки (случаи дентальной имплантации условно-съемными протезами) превышал количество, необходимое для исследований повышенной точности для достижение приемлемого уровня значимости (p) 0.05 [7].

На первом этапе проведен ретроспективный анализ 469 случаев дентальной имплантации условно-съемными протезами (далее – имплантации) по медицинским картам 88 пациентов, перенесших имплантацию. Сбор данных осуществлен в стоматологических медицинских организациях частной и государственной систем здравоохранения. Случаи имплантации включались в исследование при наличии не менее четырех, но не более восьми дентальных имплантатов на одну челюсть. Случаи имплантации у пациентов, получавших химиотерапию в течение предшествующих 12 месяцев или имевших диагностированный сахарный диабет, в исследование не включались. На первом этапе критерии исключения отсутствовали. Среди пациентов, случаи имплантации которых были изучены по медицинским картам, было 37 (42.1%) мужчин. Средний возраст пациентов – 65.21 ± 6.76 года, разница в возрасте мужчин и женщин ($p = 0.775$) отсутствует, возраст пациентов с разными типами воспалительных осложнений рта значимо отличается ($p = 0.009$).

На втором этапе в стоматологических медицинских организациях частной системы здравоохранения одним из авторов статьи проводилось наблюдение 598 случаев имплантации у 113 пациентов с оценкой гигиенической очистки зубов по методу Федорова и Володкиной [8]. Случаи имплантации включались и не включались во второй этап по критериям, идентичным первому этапу. Пациенты исключались из наблюдения в случае перелома имплантата и при отказе от участия в исследовании, обусловленном отсутствием добровольного согласия пациента.

В группе наблюдения было 45 (39.8%) мужчин, средний возраст пациентов – 63.38 ± 6.00 года, разница в возрасте мужчин и женщин ($p = 0.984$) отсутствовала, возраст пациентов с разными типами воспалительных осложнений рта отличался ($p \leq 0.001$).

Разницы в половом составе и среднем возрасте пациентов, случаи дентальной имплантации которых были изучены на первом и втором этапах, нет.

Гигиеническая очистка зубов равнялась 5 баллам, если окрашивалась вся поверхность коронки зуба; 4 баллам – окрашивалось 3/4 поверхности коронки зуба; 3 баллам –1/2 поверхности коронки зуба; 2 баллам – 1/4 поверхности коронки зуба; 1 баллу – окрашивание не фиксировалось. Индекс гигиены рта (далее – ИГ) рассчитан по формуле $\Sigma ГОЗ/n$, где: $\Sigma ГОЗ$ – сумма оценок гигиенической очистки отдельных зубов; n – число обследованных зубов. Принято, что 1.1–1.5 балла – хороший ИГ, 1.6–2.0 балла – удовлетворительный, 2.1–2.5 балла – неудовлетворительный, 2.6–3.4 балла – плохой, 3.5–5.0 баллов – очень плохой ИГ.

Настоящее исследование является частью диссертационного исследования, одобренного локальным этическим комитетом. При проведении исследования сбор данных, позволяющих идентифицировать пациентов, не проводили.

В автоматизированной программе статистической обработки (SPSS, IBM) выполнены частотный анализ и сопоставление доли (критерий Фишера) воспалительных осложнений в группах, расчет и сравнение средних величин (критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса) ИГ в группах, оценка корреляции (критерий Спирмена), в том числе частной, ИГ, осложнений и возраста. Для корреляционного анализа случаям переимплантита присваивали балл 5, переимплантного мукозита – 4, катарального гингивита – 3, парадонтального абсцесса – 2. Непараметрические методы анализа использованы, так как переменные «возраст» на двух этапах исследования ($p = 0.002$ и $p = 0.018$) и «индекс гигиены» ($p \leq 0.001$) имели ненормальное распределение.

Результаты

В медицинских картах на 469 случаев имплантации, зафиксировано 127 (27.1%) воспалительных осложнений. Анализ 469 случаев показал, что у женщин частота

Таблица 1

Число воспалительных осложнений после дентальной имплантации условно-съемными протезами по медицинским картам и наблюдению, абс.

Случаи дентальной имплантации	Случаи воспалительных осложнений			
	Периимплантит	Переимплантный мукозит	Катаральный гингивит	Парадонтальный абсцесс
По медицинским картам, n = 469, из них:	39	47	37	4
▪ среди мужчин, n = 180	19	19	18	1
▪ среди женщин, n = 289	20	28	19	3
▪ имплантатами фирмы 1 (hi-tec), n = 247	12	14	19	3
▪ имплантатами фирмы 2 (noris medical), n = 173	22	24	16	1
▪ имплантатами фирмы 3 (nobel biocare), n = 26	1	6	1	0
▪ имплантатами прочих фирм, n = 24	4	3	1	0
По наблюдению, n = 598, из них:	153	117	165	19
▪ среди мужчин, n = 242	70	47	74	6
▪ среди женщин, n = 356	83	70	91	13
▪ имплантатами фирмы 1 (hi-tec), n = 286	72	49	81	11
▪ имплантатами фирмы 2 (noris medical), n = 221	60	53	63	5
▪ имплантатами фирмы 3 (nobel biocare), n = 91	21	15	21	3

воспалительных осложнений после имплантации ниже, чем у мужчин, φ=1.76, при критическом значении 1.64 для p = 0.05. Частота воспалительных осложнений ниже среди случаев имплантации имплантатами фирмы 1, чем фирмы 2 (φ = 3.86) и фирмы 3 (φ = 1.23). Частота осложнений при использовании имплантатов фирмы 2 и фирмы 3 одинакова, φ = 0.561. Обнаружена прямая средней силы корреляция возраста и тяжести воспалительных осложнений, r = 0.62, p = 0.023.

При собственном наблюдении за 598 случаями имплантации (113 пациентов) выявлено 454 (75.9%) воспалительных осложнения. Частота всех воспалительных осложнений ниже у женщин, $p \le 0.01$, φ = 2.63, чем у мужчин, но частота отдельных осложнений среди лиц разного пола одинакова $p > 0.05$ (периимплантит φ = 1.54; мукозит φ = 0.09; гингивит φ = 1.33; абсцесс φ = 0.83). Критические значения φ = 1.64 для $p < 0.05$. Частота воспалительных осложнений выше при применении имплантатов фирмы 2, чем фирмы 1 (φ = 2.01) и фирмы 3 (φ = 2.96). Частота осложнений при имплантатах фирмы 1 и фирмы 3 одинакова, φ = 1.57. Частота отдельных осложнений при установке имплантатов разных фирм не отличается, $0.06 \le \varphi \le 1.31$. Обнаружена прямая средняя корреляция возраста и осложнений, r = 0.54, $p \le 0.001$. Распределение воспалительных осложнений среди случаев имплантации на двух этапах исследования представлено в табл. 1.

При оценке гигиенической очистки зубов у 113 пациентов с имплантацией установлено, что среднее значение ИГ рта 2.19 ± 0.99 [1.1; 5.0], медиана 1.9. У 35 (31.0%) пациентов ИГ был хорошим, у 30 (26.5%) – удовлетворительным, у 16 (14.2%) – неудовлетворительным, у 15 (13.3%) – плохим, у 17 (15.0%) – очень плохим. Нет разницы ИГ у мужчин и женщин, p = 0.948. Обнаружена прямая, средней силы связь возраста и ИГ, ρ = 0.65, $p \le 0.001$. У пациентов без осложнений ИГ был значимо лучше, чем у пациентов с осложнениями, Z = 7.34, $p \le 0.001$.

Обнаружена разница ИГ у пациентов с разным типом воспалительных изменений, ($p \le 0.001$). У пациентов с периимплантитом ИГ значимо хуже, чем у пациентов с периимплантным мукозитом, Z = 5.91, $p \le 0.001$, катаральным гингивитом, Z = 6.66, $p \le 0.001$, парадонтальным абсцессом, Z = 3.21, $p \le 0.001$. У пациентов с периимплантным мукозитом ИГ хуже, чем у пациентов с катаральным гингивитом, Z = 4.72, $p \le 0.001$ и с парадонтальным абсцессом, Z = 2.36, p = 0.016. ИГ одинаков у пациентов с катаральным гингивитом и с парадонтальным абсцессом, Z = 0.11, p = 0.940.

При частной корреляции обнаружено, что связь возраста и осложнений (r = 0.54, $p \le 0.001$) обусловлена связью обеих переменных с ИГ (r = 0.047, p = 0.621). Переменная возраста не влияет на корреляцию ИГ и осложнений (r = 0.918, $p \le 0.001$ при парной корреляции; r = 0.745, $p \le 0.001$ при частной корреляции).

Обсуждение

В первую очередь вызывает беспокойство чрезмерно большая разница в частоте воспалительных осложнений рта среди случаев имплантации, изученных по медицинским картам и при собственном наблюдении. Во время наблюдения было обнаружено в 2.8 раза больше осложнений, чем зафиксировано в медицинских картах (75.9% в сравнении с 27.1%). Подобная находка требует целенаправленных исследований и усиления контроля качества стоматологической помощи, особенно с уче-

том сторонних исследований, где распространенность воспалительных осложнений рта при имплантации составляет 6.3–46.8% [10, 11].

Хотя частота отдельных воспалительных осложнений рта после имплантации одинакова у мужчин и женщин, но в целом, как по данным медицинских карт, так и собственного наблюдения, осложнения у женщин развиваются реже. В некоторых публикациях отмечено влияние пола на частоту воспалительных осложнений после дентальной имплантации [12, 14]. С учетом того, что разницы ИГ у мужчин и женщин, $p = 0.948$, не обнаружено, объяснить связь пола и воспалительных осложнений рта после имплантации в данном исследовании не представляется возможным.

Установленная связь возраста и осложнений после дентальной имплантации обусловлена разницей в уровне гигиены полости рта, критерием которого является ИГ. В этой связи обращает на себя внимание, что у 42.5% пациентов ИГ был неудовлетворительным, плохим или очень плохим. Кроме того, значения индекса ухудшаются с возрастом ($r = 0.65$, $p \leq 0.001$), а средний возраст пациентов дентальной имплантации – больше 63 лет.

Хотя имеются публикации о зависимости осложнений от фирмы – изготовителя имплантата [13, 14], на наш взгляд, частота осложнений при установке имплантатов разных производителей нуждается в дальнейшем изучении, так как в настоящем исследовании число наблюдений в малых группах не соответствует размеру выборки для исследований повышенной точности.

Заключение

Связь частоты и тяжести воспалительных осложнений при имплантации зубов с ИГ рта диктует необходимость усиления санитарно-просветительской работы среди стоматологических пациентов. Ухудшение стоматологического ИГ с возрастом указывает на необходимость акцентирования пожилых пациентов на важности гигиены рта при дентальной имплантации.

Литература

1. Tomas A. et al. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? // Clin. Implant. Dent. Relat. Res. – 2014. – V. 16. – P. 155–165. DOI: 10.1111/cid.12142.
2. The Swedish Quality Registry for caries and periodontal disease. Årsrapport 2016. URL: https://www.skapareg.se/wp-content/uploads/2017/10/arsrapport-2016.pdf.
3. Гветадзе Р.Ш. и др. Особенности адгезии микроорганизмов к стоматологическим материалам, используемым для формирования контура десны при протезировании с опорой на дентальные имплантаты // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – № 5. – С. 118–123. [Gvetadze R.Sh. et al. Features of the adhesion of microorganisms to dental materials used to form the contour of the gum during prosthetics based on dental implants // Stomatologia (Dentistry). – 2019. – V. 98. – No 5. – P. 118–123. In Russian]. DOI: 10.17116/ stomat201998051118.
4. Derks J. et al. The effectiveness of implantation therapy analyzed in the Swedish population: the prevalence of peri-implantitis // J. Dent. Res. – 2016. – V. 95. – No 1. – P. 43–49. DOI: 10.1177/0022034515608832.
5. Liran L. et al. Periodontal disease as a risk for dental implant failure over time: a long-term historical cohort study // J. Clin. Periodontol. – 2011. – No 38. – P. 732–737. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01745.x.
6. Isidor F. Histological evaluation of peri-implant bone at implants subjected to occlusal overload or plaque accumulation // Clin. Oral. Implants. Res. – 1997. – V. 8. – No 1. – P. 1–9. DOI: 10.1111/j.1600-0501.1997.tb00001.x.

Наркевич А.Н. и др. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65. – № 6. – С. 10. [Narkevich A.N. et al. Methods for determining the minimum required sample size in medical research // Social aspects of public health. – 2019. – V. 65. – No 6. – P. 10. In Russian]. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10.

7. Бондаренко Н.А. и др. Потребность в дентальной имплантации и частота ее применения // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – Т. 3. – № 4. – С. 29–32. [Bondarenko H.A. et al. The need for dental implantation and the frequency of its use // Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2010. – V. 3. – No 4. – P. 29–32. In Russian]. EDN: MUMBVN.
8. Бутейко С.С. Диагностика заболеваний пародонта: руководство / под ред. В.К. Федорова, Н.В. Шохина. М. – 2018. – 416 с. [Buteyko S.S. Diagnosis of periodontal diseases: a guide / edited by V.K. Fedorov, N.V. Shokhin. Moscow. – 2018. – 416 p. In Russian].
9. Jung R.E. et al. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns // Clin. Oral. Implants. Res. – 2008. – V. 19. – No 2. – P. 119–130. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2007.01453.x.
10. Lee C.T. et al. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis // J. Dent. – 2017. – No 62. – P. 1–12. DOI: 10.1016/j.jdent.2017.04.011.
11. Negri M. et al. The effect of age, gender, and insertion site on marginal bone loss around endosseous implants: results from a 3-year trial with premium implant system // Biomed. Res. Int. – 2014. – P. 369051. DOI: 10.1155/2014/369051.
12. Tirone F. et al. Three-year evaluation of the influence of implant surfaces on implant failure and peri-implantitis: a double-blind randomized controlled trial with split-mouth design // Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. – 2021. – V. 36. – No 2. – P. 23–30. DOI: 10.11607/jomi.8538.
13. Kourtis S.G. et al. Private practice results of dental implants. Part I: survival and evaluation of risk factors. Part II: surgical and prosthetic complications // Implant Dent. – 2004. – V. 13. – No 4. – P. 373–385. DOI: 10.1097/01.id.0000148564.88384.de.

DOI: 10.48612/cgma/vp6t-98ka-98uk

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИИ КСЕНОНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Л.П. Соколова[1, 2*], О.В. Зайцева[3], Н.И. Базий[3], С.М. Крыжановский[4], И.В. Казанцева[3]

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

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

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

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

XENON INHALATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

L.P. Sokolova[1, 2*], O.V.Zaytseva[3], N.I.Baziy[3], S.M. Kryzhanovskiy[4], I.V.Kasantseva[3]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[2] Out-patient Unit No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[3] Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

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

E-mail: lsocolova@yandex.ru

Аннотация

Хроническая церебральная ишемия представляет собой сложное клиническое состояние, осложненное высокой коморбидностью и сниженной метаболической активностью пациентов, что существенно ограничивает эффективность фармакотерапии и повышает риск лекарственных ятрогенезов. В этих условиях разработка инновационных нелекарственных методов лечения с высоким профилем безопасности приобретает особую практическую значимость. **Цель исследования –** оценить эффективность применения ксенонотерапии в виде курсовой терапии у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ). **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное исследование поискового характера в одной когорте пациентов с ХИМ. У 10 пациентов с установленным диагнозом ХИМ (по МКБ: I67.3, I67.4, I67.8, I67.1, I67.2) оценивали неврологический статус, результаты нейропсихологического тестирования: MoCA-тест, тест на уровень внимания (тест Мюнстерберга), тест по таблицам Шульте, шкала запоминания 10 слов, оценка речевой (фонетической и семантической) активности, субъективной оценки астении (MFI-20), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); проводили комплексную оценку когнитивных функций с использованием Монреальской когнитивной шкалы (MoCA, от англ. Montreal Cognitive Assessment) до и после курса ксенонотерапии. **Результаты.** По завершении курса ксенонотерапии регистрировали значимое улучшение эмоционального фона и общекогнитивных показателей: вырос уровень внимания, улучшились память и речевая активность, а также отмечено выраженное снижение симптоматики астенического синдрома. **Заключение.** Курсовое применение ксенонотерапии у пациентов с хронической церебральной ишемией существенно повышает эффективность комплексного лечения и способствует улучшению качества жизни пациентов. Дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования необходимы для оптимизации режима и подтверждения полученных результатов.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, ксенонотерапия, когнитивный статус.

Abstract

Introduction. Chronic cerebral ischemia is a complex clinical state which is accompanied with high comorbidity and reduced metabolic activity in patients. It substantially limits pharmacotherapy effectiveness and increases the risk of drug-induced iatrogenic events. In this context, development of innovative non-pharmacological methods, having a high safety profile, is of practical importance. **Purpose.** To evaluate the efficacy of xenon course-based therapy in patients with chronic cerebral ischemia. **Materials and methods.** A single-center, prospective, exploratory trial included ten patients with the confirmed diagnosis of chronic cerebral ischemia (ICD-10 codes I67.3, I67.4, I67.8, I67.1, I67.2). The neurological state and results of neuropsychological testing after the xenon therapy course were assessed with: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), attention tests (Münsterberg test and Schulte tables), 10-word recall scale, phonetic/semantic speech activity, asthenia with Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). For the assessment of comprehensive cognitive function, MoCA (Montreal Cognitive Assessment) test before and after xenon therapy was used. **Results.** Upon completion of the xenon therapy course, patients demonstrated significant improvement in their emotional state and global cognitive parameters: increased attention level, better memory and speech activity, and marked reduction in the asthenic syndrome. **Conclusion.** The course-based xenon therapy in patients with chronic cerebral ischemia significantly enhances the management effectiveness and contributes to better quality of patient's life. Further randomized controlled trials are necessary to optimize dosage regimens and confirm these findings.

Keywords: chronic cerebral ischemia, xenon therapy, cognitive status.

Ссылка для цитирования: Соколова Л.П., Зайцева О.В., Базий Н.И., Крыжановский С.М., Казанцева И.В. Опыт применения ингаляции ксенона у пациентов с хронической ишемией мозга. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 42–45.

Введение

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) чрезвычайно широко распространена в клинической практике врачей терапевтического профиля [1, 2]. На сегодняшний день более 9 млн человек в мире страдают цереброваскулярными болезнями [3]. С учетом роста продолжительности жизни и старения населения, а также совершенствования методов диагностики, число таких пациентов будет постоянно увеличиваться [1–3].

Хроническая ишемия мозга – прогрессирующая цереброваскулярная патология, связанная с многоочаговым или диффузным поражением головного мозга. В основе патогенеза лежат повторные микроинфаркты мозга, микрокровоизлияния и диффузные изменения белого вещества (сосудистая лейкоэнцефалопатия), которые могут возникать в результате дисфункции эндотелия и/или сосудистого нейрогенного воспаления (нейровоспаления) и/или окислительного стресса [1, 2]. Наиболее частой причиной церебральной микроангиопатии являются артериальная гипертензия, дислипидемия, вызывающая артериосклероз. У пожилых людей возможна амилоидная ангиопатия, вызывающая как ишемические, так и геморрагические осложнения, а также сенильный артериосклероз, связанный с возрастными изменениями стенок сосудов. Дополнительные факторы развития хронической ишемии мозга включают сахарный диабет, метаболический синдром, артериальную гипотензию, повышение вязкости крови, повышенный уровень гомоцистеина (серосодержащей аминокислоты), дыхательные нарушения и др.

На основании этиологических факторов условно выделяют пять основных форм хронической ишемии головного мозга [1]:

- микроваскулярная (микроангиопатическая) – развивается из-за артериальной гипертензии, церебральной амилоидной ангиопатии и церебральных васкулитов;
- макроваскулярная (атеросклеротическая) – развивается из-за стенозирующего атеросклероза магистральных артерий головы, аномалий крупных сосудов, воспаления крупных сосудов;
- кардиальная – развивается на фоне заболеваний сердца: аритмии, ишемической болезни сердца;
- венозная – развивается из-за нарушения венозного кровообращения и застоя венозной крови;
- смешанная – развивается при наличии комбинации цереброваскулярных и нейродегенеративных патологий, например болезни Альцгеймера, болезни телец Леви и др.

Клинически ХИМ проявляется эмоциональными и астеновегетативными расстройствами, очаговыми и микроочаговыми неврологическими синдромами (дизартрией, нарушением походки и равновесия и др.) и когнитивным снижением разной степени выраженности [4].

Терапия хронической ишемии головного мозга достаточно сложна и ограничена высокой коморбидностью с другими заболеваниями органов и систем, которые усугубляют друг друга, стимулируют перекрестные, в том числе аутоиммунные осложнения. Вынужденная полипрагмазия, усугубленная пониженной активностью метаболических процессов у пациентов с ХИМ, провоцирует многочисленные лекарственные ятрогении. В этой связи поиск новых методов эффективной нелекарственной терапии с низкой частотой нежелательных (побочных) явлений представляет практическую значимость. Нелекарственная терапия позволит проводить коррекцию клинических синдромов, улучшить показатели жизнедеятельности и качество жизни пациентов, уменьшить инвалидизацию.

Применение инертного газа ксенон (Xe), обладающего нейропротективными свойствами, влияет на ключевые звенья патогенеза и способно тормозить прогрессирование ХИМ и улучшать функционирование пациентов. Ксенон медицинский (КсеМед®) был впервые разрешен для медицинского применения в Российской Федерации приказом Министерства здравоохранения № 363 от 08.10.1999 г. в качестве средства для общей анестезии. В настоящее время только относительно высокая стоимость является сдерживающим фактором повсеместного применения ксенона в медицине. Кроме своего анальгетического эффекта, ксенон имеет еще ряд полезных свойств, важных при использовании в медицине. Он обладает кардиопротективным эффектом, а также снижает активность нейровоспаления [5] и обладает нейропротекторными свойствами [6–8], которые проявляются в субанестетических его концентрациях [9, 10]. Являясь NMDA-блокатором, Xe хорошо зарекомендовал себя в клинических испытаниях в качестве средства для «защиты мозга».

Цель исследования – оценить эффективность применения ксенонотерапии в виде курсовой терапии у пациентов с ХИМ.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое, проспективное исследование поискового характера в одной когорте пациентов с ХИМ. Популяцию составили 10 пациентов, отвечающие следующим критериям:

- установленный диагноз ХИМ (диагнозы по МКБ: I67.3 – прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия; I67.4 – гипертензивная энцефалопатия; I67.8 – другие уточненные поражения сосудов головного мозга; I67.9 – цереброваскулярная болезнь неуточненная; I67.2 – церебральный атеросклероз);
- пациенты, имеющие показания для проведения курса ксенонотерапии;
- пациенты, давшие согласие на участие в наблюдении.

К критериям невключения относились противопоказания к ксенонотерапии, низкая приверженность к терапии.

Для верификации диагноза проводили следующие исследования: магнитно-резонансную томографию головного мозга, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА), исследования стандартного неврологического и соматического статусов. Эффективность применения ксенонотерапии оценивали на основании анализа неврологического статуса, данных нейрофункциональной активности головного мозга, нейропсихологических тестов (МоСА-тест, тесты на уровень внимания (тест Мюнстерберга) и тест по таблицам Шульте, шкала запоминания 10 слов с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, оценка речевой (фонетической и семантической) активности, субъективная оценка астении

(MFI-20), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)), а также на основании комплексной оценки когнитивных функций – Моса-тест до и после курса ксенонотерапии.

Кроме того, оценивали метаболическую активность головного мозга с оценкой адаптации метаболизма на фоне проведения функциональных проб (гипервентиляция, тест литеральных и семантических ассоциаций, восстановление метаболизма в постгипервентиляционном периоде) с использованием электрофизиологического метода – нейроэнергокартирования (НЭК), фиксирующего сверхмедленную активность головного мозга в милливольтном диапазоне [11].

Для проведения сеанса ксенонотерапии применяли контур терапевтический ксеноновый ингаляционный КТК-01 производства «ООО КсеМед». Процедуру проводили в положении лежа или полусидя. Подача газа происходила через анестезиологическую маску. Сначала выполняли денитрогенизацию чистым кислородом по полуоткрытому контуру в течение двух минут, затем дыхательный контур переводили в закрытый режим и пациенту проводили ингаляцию ксено-кислородной смесью в течение 20–30 минут. Расход и концентрацию ксенона у каждого пациента рассчитывали индивидуально. Концентрацию ксенона во время ингаляции постепенно увеличивали до появления клинических эффектов (легкого головокружения, появления парестезий конечностей, гиперемии кожных покровов, ощущения легкого преходящего опьянения, купирования болевых проявлений) в диапазоне 16–23%. Расход ксенона составлял от 2 до 4 л за один сеанс. По окончании процедуры контур переводили в полуоткрытый режим и осуществляли оксигенацию кислородом в течение одной-двух минут.

Результаты и обсуждение

Все пациенты завершили назначенный курс терапии. Оценка неврологического статуса позволила отметить улучшение речевой активности в среднем на 16.7%, причем улучшались как фонетическая, так и семантическая речевые составляющие. По результатам нейропсихологического тестирования, зарегистрировано уменьшение времени прохождения таблицы Шульте в среднем с 83.5 до 67 секунд (улучшение на 19,8%). По тесту Мюнстерберга отмечалось увеличение количества опознанных слов в среднем с 15.5 до 18.5 (улучшение на 19.4%). Улучшалось запоминание 10 слов: на 17% непосредственное воспроизведение и на 50% улучшалось отсроченное воспроизведение. Результаты комплексного исследования когнитивных функций по МоСа-тесту также улучшились с 26.7 до 27.7 баллов (увеличение показателя – 3,75%). Анализ результатов опросника по шкале MFI-20 показал значительное уменьшение (снижение общего балла на 35% по сравнению с исходными значениями) интенсивности астенического синдрома.

Нейроэнергокартирование до и после курса ксенонотерапии продемонстрировало: нормализацию фоновых показателей метаболизма (с повышенных и чрезмерно повышенных до умеренно повышенных и нормальных); нормализацию реакции метаболизма на гипервентиляцию (от извращенной (неадекватной) реакции к физиологической); нормализацию метаболизма при проведении теста фонетических и семантических ассоциаций (от ригидной или чрезмерной реакции к физиологической); улучшение восстановления метаболизма после проведения функциональной пробы гипервентиляции (от ригидного восстановления к физиологическому).

Таким образом, проведенное пилотное исследование продемонстрировало улучшение состояния пациентов. Одним из механизмов эффективности ксенонотерапии является опосредованное влияние газа Xe на функцию мозга через активацию вегетативной нервной системы [12]. Клиническими маркерами эффективности стали: улучшение когнитивного статуса пациента, лучшая его социализация, адаптация в условиях физического и эмоционального стресса. Проведенное исследование подтверждает тезис, что своевременная полноценная диагностика ХИМ позволяет обеспечить выбор адекватной тактики ведения пациента, подбор комплексной терапии, охватывающей весь спектр патогенетических и клинических вариантов этого заболевания и обеспечивающей профилактику осложнений. Своевременное начало лечения позволяет не только существенно улучшить качество жизни пациента, но и продлить период его социальной активности [13, 14].

Заключение

Применение ксенонотерапии в составе комплексного лечения хронической церебральной ишемии с когнитивными нарушениями приводит к достоверному улучшению эмоционального и когнитивного статуса пациентов: отмечаются повышение внимания, улучшение памяти и речевой активности, а также уменьшение выраженности астенического синдрома. По данным нейрофункциональных исследований (НЭК), ксенонотерапия способствует повышению адаптивных возможностей центральной нервной системы, оптимизации функциональной активности и стабилизации показателей внутреннего гомеостаза.

Литература

1. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium medicum. – 2006. – № 8 (8). – С. 72–79. [Levin O.S. Discirculatory encephalopathy: current understanding of pathogenesis and treatment // Consilium Medicum. – 2006. – No 8 (8). – P. 72–79. In Russian].
2. Федин А.И. и др. Дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и окислительный стресс у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозах внутренних сонных артерий // Лечебное дело. – 2018. – № 1. – С. 66–71. [Fedin A.I. et al. Endothelial dysfunction, vascular inflammation and oxidative stress in patients with chronic cerebral ischemia due to internal carotid artery stenosis // Lechebnoe Delo. – 2018. – No 1. – P. 66–71. In Russian].
3. Virani S.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2021. – V. 143. – No 8. – P. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.

4. Захаров В.В. Современные представления о хронической недостаточности мозгового кровообращения // РМЖ. – 2014. – № 16. – С. 1188–1192. [Zakharov V.V. Current understanding of chronic cerebral blood flow insufficiency // RMJ. – 2014. – No 16. – P. 1188–1192. In Russian].
5. Шпичко А.И. и др. Эффекты ксенона в отношении маркеров нейровоспаления: проспективное пилотное исследование // Нейромедицинский портал. – 2023. – № 2. [Shpichko A.I. et al. Xenon effects on neuroinflammation markers: a prospective pilot study // Neuromedical Portal. – 2023. – No 2. In Russian].
6. Zhang M. et al. The neuroprotective effect and possible therapeutic application of xenon in neurological diseases // J. Neurosci. Res. – 2021. – V. 99. – No 12. – P. 3274–3283. DOI: 10.1002/jnr.24958.
7. Blatteau J.E. et al. Xenon blocks neuronal injury associated with decompression // Scientific Reports. – 2015. – V. 5. – P. 15093. DOI: 10.1038/srep15093.
8. Ma D. et al. Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat // Anesthesiology. – 2003. – V. 98. – No 3. – P. 690–698. DOI: 10.1097/00000542-200303000-00017.
9. Wilhelm S. et al. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury // Anesthesiology. – 2002. – V. 96. – No 6. – P. 1485–1491.
10. Dingley J. et al. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia // Stroke. – 2006. – V. 37. – No 2. – P. 501–506.
11. Соколова Л.П. и др. Метаболизм мозга по данным нейроэнергокартирования при когнитивных расстройствах различного генеза // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2012. – № 2. – С. 8–12. [Sokolova L.P. et al. Brain metabolism by neuroenergy mapping in cognitive disorders of various genesis // Kreml Medical Journal. Clinical Bulletin. – 2012. – No 2. – P. 8–12. In Russian].
12. Соколова Л.П. Функциональная активность мозга и нейрометаболизм при когнитивных нарушениях различного генеза // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т. 11. – С. 131–136. [Sokolova L.P. Brain functional activity and neurometabolism in cognitive disorders of various genesis // Fundamental Research. – 2011. – V. 11. – P. 131–136. In Russian].
13. Шмырев В.И. и др. Ведение пациентов с хронической ишемией головного мозга // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2014. – Т. 22. – № 11. – С. 802–807. [Shmyrev V.I. et al. Management of patients with chronic cerebral ischemia // RMJ. Medical Review. – 2014. – V. 22. – No 11. – P. 802–807. In Russian].
14. Шмырев В.И. и др. Перфузионная компьютерная томография в диагностике цереброваскулярной патологии // Врач. – 2011. – № 7. – С. 2–4. [Shmyrev V.I. et al. Perfusion computed tomography in diagnosis of cerebrovascular pathology // Vrach. – 2011. – No 7. – P. 2–4. In Russian].

DOI: 10.48612/cgma/2eav-nf8u-fe76

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОГРАММЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В СИСТЕМЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Н.П. Требина[1*], А.А. Кирсанова[2, 4], Е.В. Фоменко[3], С.В. Долгих[2, 4], Д.В. Ковлен[5]

[1] ФГБУ «Центральный военный клинический санаторий «Архангельское» Министерства обороны РФ, п. Архангельское, г.о. Красногорск

[2] Главное военно-медицинское управление Министерства обороны РФ, Москва

[3] ФГКУ «Консультативно – диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации», Москва

[4] Филиал ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Москва

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

MODERN MEDICAL REHABILITATION PROGRAMS FOR PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE SYSTEM OF SANATORIUMS AND HEALTH RESORTS SUBORDINATE TO THE MINISTRY OF DEFENSE OF THE RUSSIAN FEDERATION

N.P. Trebina[1*], A.A. Kirsanova[2, 4], E.V. Fomenko[3], S.V. Dolgikh[2, 4], D.V. Kovlen[5]

[1] Central Military Clinical Sanatorium "Arkhangelskoye" of Ministry of Defense of the Russian Federation, Arkhangelsk settlement, Krasnogorsk, Russia

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

[3] Consultative and Diagnostic Center of General Staff of Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russia

[4] Branch of S.M. Kirov Military Medical Academy of Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

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

[*]**E-mail:** denis.kovlen@mail.ru

Аннотация

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения, поэтому совершенствование санаторного этапа кардиореабилитации военнослужащих и ветеранов чрезвычайно актуально для системы медицинского обеспечения Министерства обороны Российской Федерации. **Цель исследования –** оценить структуру контингента и клинико-функциональную эффективность интегративных программ медицинской реабилитации пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего после инфаркта миокарда, реализуемых в Центральном военном клиническом санатории «Архангельское». **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 720 историй болезни пациентов, проходивших 21-дневную комплексную реабилитацию в 2022–2024 гг., включавшую лабораторно-инструментальный мониторинг, лечебную ходьбу, лечебную физическую культуру, плавание, бальнео- и физиотерапию, гипербарическую оксигенацию, массаж и психологическое сопровождение. **Результаты.** Доля больных с сердечно-сосудистой патологией среди отдыхающих выросла с 13.6 до 19%, а число военнослужащих по контракту после инфаркта миокарда – с 34.6 до 84%; по окончании курса 91–96% пациентов отметили уменьшение числа стенокардических приступов, одышки и усталости, повышение толерантности к нагрузкам и качества жизни. Объективно зафиксированы статистически значимое снижение общего холестерина (с 5.9 ± 1.1 до 4.7 ± 0.9 ммоль/л) и триглицеридов, рост средней фракции выброса левого желудочка на 5%, стабилизация артериального давления и 60-процентная редукция эпизодов нарушений ритма (по данным суточного мониторирования электрокардиограммы). **Заключение.** Индивидуализированные многофакторные санаторно-курортные программы, реализуемые в Центральном военном клиническом санатории «Архангельское», доказали высокую клиническую эффективность и должны рассматриваться как обязательное звено вторичной профилактики и восстановления боеготовности военнослужащих с кардиальной патологией.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кардиореабилитация, санаторий, качество жизни.

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases still are the leading cause of disability and mortality among the working-age population, so the improved sanatorium stage of cardiac rehabilitation for military personnel and veterans is highly relevant for the healthcare system of the Ministry of Defense of the Russian Federation. **Purpose.** To assess the structure of population as well as the clinical and functional effectiveness of integrative medical rehabilitation programs for patients with various cardiovascular diseases, primarily after myocardial infarction, which have been implemented at the Central Military Clinical Sanatorium "Arkhangelskoye". **Materials and methods.** 720 medical records of patients who were prescribed a 21-day comprehensive rehabilitation course in 2022–2024 were analyzed retrospectively. This course included laboratory and instrumental monitoring, curative walk, physical therapy, swimming, balneo- and physiotherapy, hyperbaric oxygenation, massage, and psychological support. **Results.** The proportion of patients with cardiovascular pathology among all attendees has increased from 13.6% to 19%, while the number of service members after myocardial infarction has

raised from 34.6% to 84%. By the end of the program, 91–96% of patients reported reduction in angina attacks, dyspnea, and fatigue; they also demonstrated improved tolerance to exercise loading and better quality of life. Objectively, there was a statistically significant decrease in total cholesterol (from 5.9 ± 1.1 to 4.7 ± 0.9 mmol/L) and triglycerides, 5% increase in average left ventricular ejection fraction, stabilization of blood pressure, and 60% reduction in arrhythmia episodes as recorded by 24-hour ECG monitoring. **Conclusion.** Personalized multifactorial sanatorium programs, which had been implemented at "Arkhangelskoye", have demonstrated high clinical effectiveness. So, they should be considered an essential component of the secondary stage of prevention of cardiovascular pathology and restoration of combat readiness of military personnel with cardiovascular pathology.

Keywords: cardiovascular diseases, cardiorehabilitation, sanatorium, quality of life.

Ссылка для цитирования: Требина Н.П., Кирсанова А.А., Фоменко Е.В., Долгих С.В., Ковлен Д.В. Современные программы медицинской реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в системе санаторно-курортного обеспечения Министерства обороны Российской Федерации. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 46–50.

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной высокой инвалидизации и смертности трудоспособного населения во всех развитых странах [1, 2]. Дальнейшее совершенствование методов лечения, реабилитации и вторичной профилактики ишемической болезни сердца, гипертонической болезни до сих пор остается важной медико-социальной задачей [3–5]. Учитывая важность медицинских, социальных и экономических аспектов кардиореабилитации, особый интерес вызывает санаторный этап в реабилитации, задачами которого являются вторичная профилактика прогрессирования заболеваний, стимуляция компенсаторных возможностей организма, восстановление и повышение качества жизни пациентов [6, 7].

На сегодняшний день актуальными в медицинской реабилитации в условиях санатория у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), хирургической реваскуляризации миокарда, в частности аортокоронарного шунтирования (АКШ), чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), оперативного лечения клапанных болезней, гипертонических кризов являются разработка и внедрение адекватных и эффективных реабилитационных комплексов с использованием методов физической реабилитации, бальнеотерапевтических и преформированных факторов [8–10].

Одним из ведущих санаториев в военном здравоохранении является Центральный военный клинический санаторий (ЦВКС) «Архангельское». Это многопрофильный лечебно-диагностический комплекс, в котором на основе современных медицинских и информационных технологий круглогодично проводится высокоэффективная медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, ЛОР-органов, опорно-двигательного аппарата.

Материалы и методы

В 2022 г. в санатории на реабилитационном лечении находилось 1522 человека, из них 208 (13.6%) человек с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В 2023 г. из 1506 человек кардиореабилитацию прошли 225 (14.9%), в 2024 г. из 1498 пациентов, находящихся на реабилитации, 287 (19%) составили пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Таким образом, обращает на себя внимание ежегодное увеличение количества пациентов, нуждающихся в кардиореабилитации. В структуре пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которых направляли в ЦВКС «Архангельское» в 2022–2024 гг. для прохождения медицинской реабилитации, значимую долю составили пациенты после ИМ. Так, в 2022 г. из 208 лиц с ССЗ медицинскую реабилитацию после инфаркта получили 26 (12.5%) пациентов, в 2023 г. – 52 (23.1%) пациента, а в 2024 г. – 47 (16.4%) пациентов (рис. 1).

Всем пациентам с ССЗ проводили лабораторно-инструментальное обследование согласно индивидуальной программе реабилитации. ЦВКС «Архангельское» располагает современным диагностическим оборудованием, которое позволяет решать поставленные задачи на высоком уровне. Общий анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе MD-7600 по 20 параметрам, включая расчет эритроцитометрических индексов. Показатели гемостаза (коагулограмма, МНО) исследовали с помощью наборов «Коагуло-тест» на анализаторе показателей гемостаза АПГ4-02-П, развернутую липидограмму с определением общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов проводили на биохимическом полуавтоматическом анализаторе «Виталон-400», тропонин I определяли с помощью экспресс-теста «ИХА-тропонин I».

Отделение функциональной диагностики оснащено 12-канальным электрокардиографом SCHILLER AT-102, системой холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) «ХОЛТЕР-ДМС» и комплексом суточного мониторирования ЭКГ и артериального давления (АД) «СОЮЗ», трехканальным монитором МЭКГ-НС-02с (монитор ЭКГ носимый суточный, версия 02с, программное обеспечение Россия). В соответствии с рекомендациями [11]

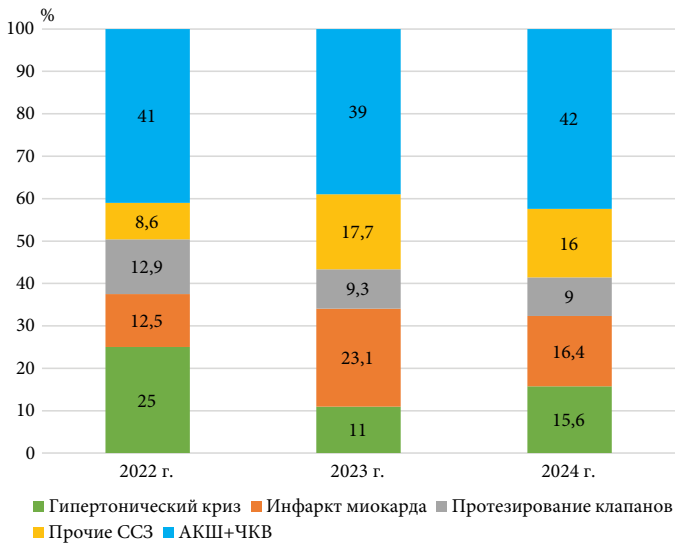


Рис. 1. Структура пациентов ЦВКС «Архангельское» с ССЗ по нозологиям

Таблица 1

Лабораторно-инструментальное обследование лиц, находящихся на медицинской реабилитации с ССЗ в 2022–2024 гг. (количество исследований)

Обследование	2022 г.	2023 г.	2024 г.
Клинический анализ крови	179	212	287
Коагулограмма	50	69	43
Липидограмма	83	72	71
Тропонин I	2	-	8
ЭКГ	208	225	287
Суточное мониторирование ЭКГ	32	66	41
Эхокардиография	85	104	83
УЗДС БЦА	4	6	7
УЗИ плевральных полостей	28	28	29

Рис. 2. Структура пациентов, направленных на медицинскую реабилитацию после инфаркта миокарда, по контингенту

эхокардиографию проводили на ультразвуковой системе HD15 PHILIPS с помощью секторного монокристального фазированного датчика (2–5 МГц), дуплексное сканирование сосудов – с помощью ультразвукового сканера Mindray DC 7.

ЭКГ проводили всем отдыхающим, эхокардиографию в 2022 г. – в 40.8% случаев, в 2023 г. – в 46.2%, в 2024 г. – в 28.9% случаев, холтеровское мониторирование – в 15.3, 29.3, 14.2% случаев соответственно, в 2022 г. 13.4% пациентов потребовалось проведение ультразвукового исследования (УЗИ) плевральных полостей (в 2023 г. – 12.4%, в 2024 г. – 10.1%), у 17 человек за 2022–2024 гг. возникала необходимость в назначении ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА). Общий анализ крови и коагулограммы были выполнены 86 и 24% пациентов в 2022 г., 94.2 и 30.6% в 2023 г., 100 и 14.9% в 2024 г. соответственно, у десяти человек за указанный период был выполнен анализ крови на тропонин I (табл. 1).

За период 2022–2024 гг. из 125 человек, получавших медицинскую реабилитацию в ЦВКС «Архангельское» после инфаркта миокарда, 71% составили военнослужащие по контракту, 29% – офицеры запаса и/или отставки. Обращает на себя внимание перераспределение в составе контингента: в 2022 г. военнослужащие по контракту составили 34.6%, в 2023 г. – 83% и в 2024 г. – 84% (рис. 2).

С учетом увеличения количества случаев поступления в санаторий после инфаркта миокарда военнослужащих по контракту мы подробно проанализировали показатели медицинской реабилитации у данной категории лиц.

В 2022 г. в ЦВКС «Архангельское» после острого инфаркта миокарда поступило девять военнослужащих по контракту в рамках медицинской реабилитации в возрасте от 35 до 54 лет (средний возраст – 45.3 ± 0.9 года). В стационаре транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий проводили шести пациентам, трое из которых после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентированием были направлены на аортокоронарное шунтирование. Согласно результатам проведенного обследования в санатории, по данным холтеровского мониторирования гемодинамически значимых нарушений ритма и проводимости выявлено не было, изменения на ЭКГ регистрировали у всех отдыхающих, чаще всего изменения сегмента ST и зубца T различной локализации. По результатам трансторакальной эхокардиографии выявлено нарушение локальной сократимости у всех обследуемых, снижение фракции выброса (ФВ) – у семи человек; с положительной динамикой за период реабилитации в виде увеличения ФВ – у двоих человек. У одного пациента зарегистрированы признаки легочной гипертензии первой степени.

В 2023 г. отмечено увеличение в пять раз по сравнению с 2022 г. числа военнослужащих по контракту, направленных на медицинскую реабилитацию в санаторий после ИМ (45 человек). Пациенты были направлены в возрасте от 29 до 64 лет (средний возраст – 46.7 ± 1.2 года), из них 34 человека после ИМ с подъемом сегмента ST. По данным холтеровского мониторирования выявлены нарушения ритма у девяти человек в виде пробежек желудочковой тахикардии, пароксизмов наджелудочковой тахикардии, частой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, у одного человека – депрессия сегмента ST. По данным эхокардиографии обнаружена аневризма верхушки левого желудочка у двоих человек, нарушение глобальной и локальной сократимости у 25 пациентов, из них увеличение ФВ в период реабилитации зафиксировано у троих, нарушение только локальной сократимости с сохраненной фракцией выброса – у 18 пациентов.

В 2024 г. в ЦВКС «Архангельское» после острого инфаркта миокарда поступили 40 военнослужащих по контракту в рамках медицинской реабилитации в возрасте от 28 до 60 лет (средний возраст – 44.9 ± 1.2 года). Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST перенесли 30 военнослужащих, у десяти был зафиксирован инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. На проведение ЧТКА со стентированием были направлены 18 человек, четырем была проведена в госпитале ЧТКА со стентированием и тромболизисом, еще двум – маммарокоронарное шунтирование к передней межжелудочковой ветви. По данным трансторакальной эхокардиографии, в 79% случаев было выявлено нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса, у четырех человек за время пребывания в санатории отмечалась положительная динамика в виде нормализации ФВ. Суточное мониторирование ЭКГ было проведено 15 военнослужащим, из которых у четырех были зарегистрированы нарушения ритма в виде наджелудочковой экстрасистолии, эпизода фибрилляции предсердий, пробежек наджелудочковой и желудочковой тахикардии, атриовентрикулярной блокады второй степени типа I. Изменения на ЭКГ регистрировались в 100% случаев, чаще всего изменения сегмента ST и зубца T различной локализации.

Таким образом, за последние два года отмечается рост числа военнослужащих по контракту, направляемых из госпиталей на медицинскую реабилитацию после перенесенного инфаркта миокарда с хирургическим лечением или без него. Восстановление их здоровья является приоритетной задачей, с которой успешно справляется ЦВКС «Архангельское». Обращает на себя внимание увеличение гемодинамически значимых нарушений ритма и/или проводимости, локальной и глобальной сократимости миокарда у лиц с ССЗ, в связи с чем необходимо лабораторно-инструментальное обследование на этапе медицинской реабилитации.

Комплексная программа реабилитации для больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда в ЦВКС «Архангельское», состояла из следующих групп мероприятий (табл. 2):

1. Медикаментозная терапия, включавшая назначение β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартанов, антагонистов кальция, статинов, дезагрегантную терапию и диуретики.

2. Лечебная дозированная ходьба на территории санатория и близлежащего парка: начальная дистанция определялась по результатам теста 10-минутной ходьбы, далее ежедневно прибавлялось 50–200 м и подъем по лестнице под контролем пульсоксиметрии.

3. Лечебная физкультура, которая проводилась вначале в щадящем, а затем в щадяще-тренировочном режиме. Основная форма проведения занятий – урок лечебной гимнастики, в качестве дополнительных форм лечебной физкультуры (ЛФК) пациентам назначались самостоятельные ежедневные занятия и утренняя гигиеническая гимнастика. Вначале каждый пациент занимался с инструктором индивидуально, не менее одного-двух раз. Затем пациента включали в одну из малых групп (до шести человек) для продолжения занятий в зале ЛФК. Занятия проводил инструктор-методист по ЛФК под контролем врача-кардиолога ежедневно, преимущественно до 13 часов дня, исключая субботу и воскресенье, в течение 21 дня. Продолжительность каждого занятия составляла 30 минут.

4. Лечебное плавание в бассейне санатория с морской водой (длина 25 м, глубина не превышает 1.5 м) под руководством инструктора ЛФК: для раннего периода реабилитации начинали в щадящем режиме, в течение 10–20 минут, дальнейшее увеличение времени и дистанции проходило через три – пять дней при контроле ЭКГ и АД.

5. Психологическая реабилитация, которая включала в себя первичную консультацию психолога и последующую индивидуальную и групповую психотерапию. Обучение релаксации по методике аутогенной тренировки проходило в группах до восьми человек с использованием аудиовизуальной установки. Помимо этого применяли вибротактильное кресло «Сенсориум», позволяющее благодаря определенному частотному воздействию через сенсорные каналы активизировать альфа-ритм. На индивидуальных сеансах использовали методы рациональной и когнитивно-поведенческой терапии, позволяющие выявить и скорректировать фобические и депрессивные реакции и сформировать гармоническое отношение к болезни.

6. Бальнеологические процедуры, в частности сухие углекислые ванны от установки «Реабокс» с продолжительностью процедуры 15 минут, температурой 28 °С, с подачей углекислого газа 15 л/мин, а также хвойно-жемчужные ванны, получили все пациенты в 2022 г. (100%), 183 (81%) и 205 (71%) человек в 2023 и 2024 гг. соответственно.

Таблица 2

Лечение пациентов, находящихся на медицинской реабилитации с ССЗ в 2022–2024 гг.

Лечение	2022 г.	2023 г.	2024 г.
Аппаратные процедуры	182	201	266
ЛФК	149	183	158
Массаж	151	181	218
Гипербарическая оксигенация	53	87	103
Психотерапевтические процедуры	137	176	187
Галотерапия	98	116	142
Лечебное плавание	46	53	71
Бальнеологические процедуры	182	183	205

7. Аппаратные процедуры в виде сочетанного применения высокоэффективных физических лечебных факторов: низкочастотного переменного магнитного поля от аппарата «Полимаг», с индукцией 2 мТл, частотой 5–10 Гц, время воздействия 15 минут, и низкоинтенсивного лазерного излучения от аппарата «Матрикс» оптического диапазона (длина волн 632 и 890 нм) непосредственно на зону воздействия импульсного ИК НИЛИ, мощностью 8 Вт/см^2 , частотой 80–1000 Гц, до трех-четырех локальных зон одновременно, контактно, экспозиция на каждую по 2–5 минут (с целью снижения тонуса сосудов, улучшения кровоснабжения миокарда), и лазеротерапия были назначены всем пациентам в 2022 г. (100%), 201 (89%) и 159 (90%) пациентам в 2023 и 2024 гг. соответственно. После лечения у пациентов был отмечен антиангинальный, седативный эффект, снижение уровня АД.

8. Лечебный массаж получил 151 (82%) пациент в 2022 г., 181 (80.4%) в 2023 г. и 266 (92%) пациентов в 2024 г. Сеанс включал в себя комбинацию из приемов массажа (оказание общего трофического и адаптогенного воздействия), сегментарно-рефлекторного массажа (нормализация работы вегетативной и центральной нервной систем) и точечных воздействий на акупунктурные точки (включая воздействие на специфические точки для сердечно-сосудистой системы и точки общего действия). Длительность сеансов начиналась с 7–10 минут и постепенно увеличивалась до 15 минут. Сеансы проводили ежедневно, кроме выходных; перед сеансом и после него обязательно осуществлялся контроль гемодинамических показателей (определяли пульс, АД, сатурацию крови). Также в комплексном лечении применяли аппаратный массаж («Физиовак Эксперт» в течение 15 минут).

9. Галотерапию назначали курсом 8–10 процедур, с помощью аппарата «АСА», с концентрацией соли от первого к третьему режиму последовательно. Этот метод лечения применяли в основном у пациентов, проходящих реабилитацию после кардиохирургических операций (аортокоронарное шунтирование и протезирование клапанов), так как у них часто возникали послеоперационные плевриты на фоне гематоракса или гидроторакса. Галотерапия улучшает вентиляционно-перфузионные соотношения, что имеет значение не только с точки зрения условий газообмена, но и с точки зрения снижения сопротивления в малом круге кровообращения и, соответственно, уменьшения нагрузки на миокард.

10. Гипербарическая оксигенация, проводился курс в режиме 1.3 атм на барокамере «БЛКС-303 МК», экспозиция 50 минут с медленной компрессией и декомпрессией.

Результаты

После курса санаторной реабилитации у 165 (90.6%) пациентов в 2022 г., 216 (96 %) и 275 (95%) пациентов в 2023 и 2024 гг. соответственно отмечалось улучшение субъективного состояния. Оценку проводили по 10-бальной шкале: после лечения у всех пациентов уменьшились слабость, одышка, боль в грудной клетке и значительно увеличился объем физической активности. При сочетанном использовании процедур и физических тренировок отмечалось улучшение показателей липидного профиля крови, с более выраженной положительной динамикой параметров общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, тиреоглобулина. Также после реабилитации в ЦВКС «Архангельское» выявлена стабилизация или улучшение клинических и гемодинамических показателей (пульс, артериальное давление, наличие и частота эпизодов нарушений сердечного ритма), а также психологического состояния больных, зафиксирована положительная динамика показателей ЭКГ, эхокардиографии (в частности, в виде увеличения фракции выброса), повышение толерантности к физической нагрузке.

Выводы

1. В связи с увеличением в последние годы числа пациентов с ССЗ, в том числе с инфарктом миокарда у военнослужащих по контракту, необходимо проведение медицинской реабилитации в санатории после лечения в стационарных условиях, с чем успешно справляется ЦВКС «Архангельское». Его оснащенность современной диагностической аппаратурой обеспечивает полноценное лабораторно-инструментальное обследование данной категории пациентов, обеспечивая контроль физических показателей их здоровья во время всего периода реабилитации.

2. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и необходимости применения таких санаторно-курортных факторов (или методов лечения/восстановления), как лечебная дозированная ходьба, лечебная физкультура, лечебное плавание, психологическая реабилитация, бальнеологические процедуры, аппаратные процедуры, лечебный массаж, галотерапия, гипербарическая оксигенация, в эффективной медицинской реабилитации пациентов с ССЗ в условиях санаториев.

Литература

1. Арутюнов Г.П. и др. Кардиореабилитация / под ред. Г.П. Арутюнова. 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ – 2014. – 336 с. [Arutyunov G.P. et al. Cardiac rehabilitation / Edited by G.P. Arutyunova. 2nd ed. M.: MEDpress-inform. – 2014. – 336 p. In Russian].
2. Гильмутдинова Л.Т. и др. Избранные вопросы лечебной физкультуры и спортивной медицины: монография. Уфа: Переплет. – 2009. – 196 с. [Gilmutdinova L.T. et al. Selected issues of physical therapy and sports medicine: a monograph. Ufa: Pereplet. – 2009. – 196 p. In Russian].
3. Кирсанова А.А. и др. Персонализированный подход к организации медицинской реабилитации военнослужащих в санаторно-курортных организациях Министерства обороны Российской Федерации // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № 3 (67). – С. 170–173. [Kirsanova A.A. et al. Personalized approach to organizing medical rehabilitation of military personnel in health resort organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2019. – No 3 (67). – P. 170–173. In Russian].
4. Ковлен Д.В. и др. Разработка клинических рекомендаций по физической и реабилитационной медицине: современное состояние вопроса // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 34. [Kovlen D.V. et al. Development of clinical guidelines for physical and rehabilitation medicine: current state of the issue // Modern Problems of Science and Education. – 2017. – No 4. – P. 34. In Russian].
5. Куимов А.Д. и др. Кардиореабилитация: новый взгляд на старые проблемы // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 1 (85). – С. 5–11. [Kuimov A.D. et al. Cardiorehabilitation: a new look at old problems // Siberian Medical Review. – 2014. – No 1 (85). – P. 5–11. In Russian].
6. Тришкин Д.В. Организация санаторно-курортного лечения военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации: современное состояние и перспективы развития // Военно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 337. – № 6. – С. 4–12. [Trishkin D.V. Organization of spa treatment for servicemen of the Armed Forces of the Russian Federation: current state and development prospects // Military Medical Journal. – 2016. – V. 337. – No 6. – P. 4–12. In Russian].
7. Тишаков А.Ю. Эффективность климатотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью на климатобальнеологическом курорте // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2004. – № 5. – С. 3. [Tishakov A.Yu. Efficiency of climatotherapy of patients with chronic heart failure at a climatobalneological resort // Issues of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture. – 2004. – No 5. – P. 3. In Russian].
8. А.В. Мерзликин и др. Правовое регулирование санаторно-курортного лечения военнослужащих: проблемные вопросы и пути их решения // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 2 (54). – С. 185–189. [Merzlikin A.V. et al. Legal regulation of spa treatment for military personnel: problematic issues and solutions // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2016. – No 2 (54). – P. 185–189. In Russian].
9. Физическая и реабилитационная медицина / под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 912 с. [Physical and rehabilitation medicine / ed. by G.N. Ponomarenko. – Moscow: GEOTAR-Media, 2023. – 912 p. In Russian].
10. Санаторно-курортное лечение: национальное руководство / Г.Р. Абусева, В.Б. Адилов, П.В. Антипенко и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 752 с. [Sanatorium and resort treatment: national guidelines / G.R. Abuseva, V.B. Adilov, P.V. Antipenko et al. – Moscow: GEOTAR-Media, 2021. – 752 p.]. DOI: 10.33029/9704-6022-1-SKL-2021-1-752.
11. Руда М.Я. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: российские рекомендации РКО. – М. – 2014. [Ruda M.Ya. et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiograms: Russian RKO recommendations. – Moscow. – 2014. In Russian].

DOI: 10.48612/cgma/xet3-1ex8-rpem

СТРУКТУРА ЭМАЛИ РЕТЕНИРОВАННЫХ ЗУБОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *VDR*

С.Н. Тихонова[1*], М.В. Козлова[1], Е.А. Горбатова[1], Л.В. Ржевская[1], С.С. Качкачева[2]

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

[2] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

THE ENAMEL STRUCTURE OF RETENATED TEETH IN YOUNG PEOPLE WITH DIFFERENT TYPES OF *VDR* GENE POLYMORPHISM

S.N. Tichonova[1*], M.V. Kozlova[1], E.A. Gorbatova[1], L.V. Rzhevskaya[1], S.S. Kachkacheva[2]

[1] Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

[2] Russian University of Medicine, Moscow, Russia

[*]**E-mail:** Tixonovalana@gmail.com

Аннотация

Эпидемиологическое обследование населения России свидетельствует о высокой интенсивности кариеса зубов, достигающей в среднем 80% процентов. В немногочисленных исследованиях поражение твердых тканей зуба связывают с низким уровнем витамина D в крови и его влиянием на минеральный обмен. **Цель –** изучение структуры эмали ретенированных зубов у лиц молодого возраста с различными вариантами полиморфизма гена *VDR* (Vitamin-D receptor). **Материалы и методы.** Обследованы 200 обучающихся ординаторов в возрасте 22–25 лет, которым провели определение варианта строения гена *VDR*. По результатам генетического тестирования обследованные лица были разделены на группы: I – G/G без полиморфизма (74 пациента); II – A/G с гетерозиготным типом (90 пациентов); III – A/A с гомозиготным вариантом (36 пациентов). Из каждой группы выделяли 12 человек, которым удалили ретенированные третьи моляры нижней челюсти по ортодонтическим показаниям. Структуру эмали зубов исследовали методом электронной микроскопии. **Результаты.** У пациентов молодого возраста с гетеро- и гомозиготным вариантами полиморфизма гена *VDR* сравнение микроскопических изображений поверхности эмали зубов показало значительные изменения гистологического строения. **Заключение.** Обследованные с гомозиготным типом полиморфизма A/A имели нарушение архитектуры эмалевых призм, преобладание межпризменного вещества. Данные деструктивные изменения поверхности эмали ретенированных зубов связаны с преобладанием фазы деминерализации, лежащей в основе патогенеза кариеса.

Ключевые слова: полиморфизм гена *VDR*, витамин D, структура эмали зуба.

Abstract

An epidemiological survey of the Russian population has revealed high level of dental caries in it, accounting for 80%, in average. Few trials underline the association between the damage of hard tooth tissues and disorders in minreal metabolism with low levels of vitamin D in the blood. **Purpose.** To study the enamel structure of retained teeth in young people with various variants of *VDR* (Vitamin-D receptor) gene polymorphism. **Materials and methods.** 200 residents, aged 22–25, were examined for the structural variant of their *VDR* gene. By the results of genetic testing, the examined subjects were divided into three groups: I – G/G without polymorphism (74 people); II – A/G with heterozygous type (90 patients); III – A/A with homozygous variant (36 people). From each group, 12 people with retained third molars of the lower jaw removed due to orthodontic indications were taken to a separate group. The structure of tooth enamel was studied by electron microscopy. **Results.** Comparison of microscopic images of tooth enamel surface in young patients with heterozygous and homozygous variants of *VDR* gene polymorphism demonstated significant changes in histological structure. **Conclusion.** Patients with homozygous type of polymorphism A/A had the impaired architecture of enamel prisms and predominance of interprism substance. These destructive changes in the enamel surface of retained teeth are associated with predominating demineralization phase which is the main cause of caries pathogenesis.

Keywords: polymorphism, *VDR* gene, vitamin D, tooth enamel structure.

Ссылка для цитирования: Тихонова С.Н., Козлова М.В., Горбатова Е.А., Ржевская Л.В., Качкачева С.С. Структура эмали ретенированных зубов у лиц молодого возраста с различными вариантами полиморфизма гена VDR. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 51–54.

Введение

Кариес зубов является одним из самых распространенных стоматологических заболеваний [1, 2]. Эпидемиологическое обследование населения России свидетельствует о высокой интенсивности данной патологии, достигающей в среднем 80% [3, 4].

В немногочисленных исследованиях поражение твердых тканей зубов связывают с низким уровнем витамина D в крови и его влиянием на кальций-фосфорный обмен [5–7].

По данным литературы, 75% лиц европейской популяции имеют низкую рецепторную чувствительность к витамину D, обусловленную полиморфизмом гена *VDR* [8, 9]. Одной из наиболее функционально значимых является нуклеотидная замена G > A в области 3-UTR гена *VDR*, имеющего международный шифр bsml rs1544410 [10].

Строение рецепторов гена *VDR* представлено следующими вариантами: G/G – без нуклеотидной замены, A/G – гетерозиготная форма, A/A – гомозиготный вариант [11]. Структурная особенность данного гена влияет на чувствительность рецепторов тканей и клеток к витамину D и обуславливает степень минерализации костной ткани, что может являться одним из факторов, влияющих на развитие кариеса зубов.

Следует отметить, что в группе лиц, имеющих полиморфизм гена *VDR*, достигших пиковой костной массы, показатель индекса интенсивности кариозного процесса значительно увеличен вследствие активного течения [12]. Однако строение поверхности эмали зуба у лиц с полиморфизмом гена *VDR* является неизученным.

Интерес к исследованию микроструктуры твердых тканей зубов и минерального обмена у лиц с полиморфизмом гена *VDR* определен практической необходимостью разработки мер ранней профилактики и диагностики развития кариеса и его осложнений.

Цель исследования – изучение структуры эмали ретенированных зубов у лиц молодого возраста с различными вариантами полиморфизма гена *VDR* (Vitamin-D receptor).

Материалы и методы

В период 2022–2024 гг. на клинической базе кафедры стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» обследовали 500 обучающихся в возрасте от 22 до 25 лет (из них 198 мужчин, 302 женщины), предварительно ознакомив их с правилами исследования.

Критерием включения в исследования были:

- регулярный прием витамина D в дозировке не менее 1000 МЕ;
- хороший уровень гигиены (индекс по Грин-Вермиллиону не более 0,6);
- нахождение на полноценном пищевом рационе (включая прием молочных продуктов);
- отсутствие системных заболеваний (аутоиммунных, желудочно-кишечного тракта, эндокринной, мочевыводящей систем);
- диагностирование при рентгенологическом обследовании ретенированных третьих моляров со сформированными корнями, подлежащих удалению по ортодонтическим показаниям.

Критерий невключения:

- женщины в период беременности и лактации.

Для выявления полиморфизма гена *VDR* отобрали 200 обучающихся (68 мужчин и 132 женщины). Забор генетического материала проводили со слизистой оболочки щеки методом аппликации на тупфер и отправляли в лабораторию MyGenetics (г. Новосибирск). Результаты анализа получали в форме персонального ДНК-отчета, по итогам которого пациентов разделили на группы в зависимости от сочетания аллелей гена *VDR*:

I – G/G без полиморфизма (74 пациента: 24 мужчины, 50 женщин);

II – G/A гетерозиготный тип с частичным полиморфизмом (90 пациентов: 28 мужчин, 62 женщины);

III – A/A гомозиготный вариант с полным полиморфизмом (36 пациентов: 16 мужчин, 20 женщин).

У всех обследуемых выполняли осмотр полости рта с определением индекса КПУ (кариес, пломба, удаленный зуб) зубов, проводили рентгенологическое исследование челюстей (ортопантомограмма).

Для обеспечения чистоты эксперимента и исключения влияния на поверхность эмали зубов местных факторов полости рта (ротовой жидкости и микробного налета) из каждой группы отбирали по 12 человек, которым удалили ретенированные третьи моляры нижней челюсти по ортодонтическим показаниям. Экстракцию зубов проводили под местной анестезией с выкраиванием и отслаиванием слизисто-надкостничного лоскута. Удаленные моляры имели сохраненную анатомическую структуру, без признаков кариозного поражения и травмы. Зубы очищали от остатков биологических тканей, помещали в колбу с физиологическим раствором, размещали в лабораторный суховоздушный термостат при температуре 37,4 °С на срок не более семи суток. После извлечения образцы промывали проточной водой, высушивали воздушным пустером и фиксировали в самотвердеющей полимерной массе.

Эмаль на уровне экватора коронки зуба с контактной поверхности изучали методом электронной микроскопии Tescan Mira LMU с энергодисперсионным рентгеновским детектором Oxford X-MAX. Исследование осуществляли в режимах топографического (SE) и композиционного (BSE) контрастов. Сканировали поле 20 мм с различными техническими характеристиками:

- ширина кадра (viewn field): 12 мм, 500 мкм, 200 мкм, 50 мкм;
- режим увеличения в тысячах крат: × 53, × 1.26, × 3.16, × 12.6;
- масштаб: 2 мм, 100 нм, 50 нм, 10 нм.

Результаты и обсуждение

В образцах группы I без полиморфизма рецепторов гена *VDR* (G/G) при электронной микроскопии в режиме увеличения × 53, масштабе 2 мм визуализировали перикиматии, образующие параллельные ряды валиков, опоясывающих коронку зуба и выступающих над поверхностью (рис. 1А).

При изменении режима увеличения × 1.26, масштабе 100 нм наблюдали характерную для неповрежденной эмали структуру с равномерным чередованием темных и светлых полос. Светлые участки соответствуют плотно расположенным поперечным эмалевым призмам. Перечисленные структуры отражали процесс минерализации эмали при активном созревании и в периоде покоя (рис. 1Б).

На режиме увеличения × 3.16, масштабе 50 нм наблюдали более детализированную мелкопористую структуру плотно расположенных эмалевых призм в виде полос сот светлого цвета (рис. 1 В).

При режиме увеличения × 12.6 в масштабе 10 нм поверхность зуба выглядела как рисунок симметрично расположенных эмалевых призм, гексагональной и аркадообразной форм, внутренняя поверхность которых плотно заполнена кристаллами гидроксиапатита, имеющими упорядоченную структуру. Наблюдали однородную сглаженность межпризматического пространства, которое менее минерализовано, чем эмалевые призмы, и выглядело как участки темного цвета. Оптически эмаль зуба представляла собой четкую, правильную поверхность благодаря тому, что кристаллы в межпризматическом веществе располагаются перпендикулярно по отношению к кристаллам гидроксиапатитов эмалевых призм (рис. 1Г).

В группу II (G/A) с гетерозиготным полиморфизмом, характеризующимся сниженной чувствительностью рецепторов гена *VDR*, вошли 45% обследованных от общего числа. При электронной микроскопии в режиме увели-

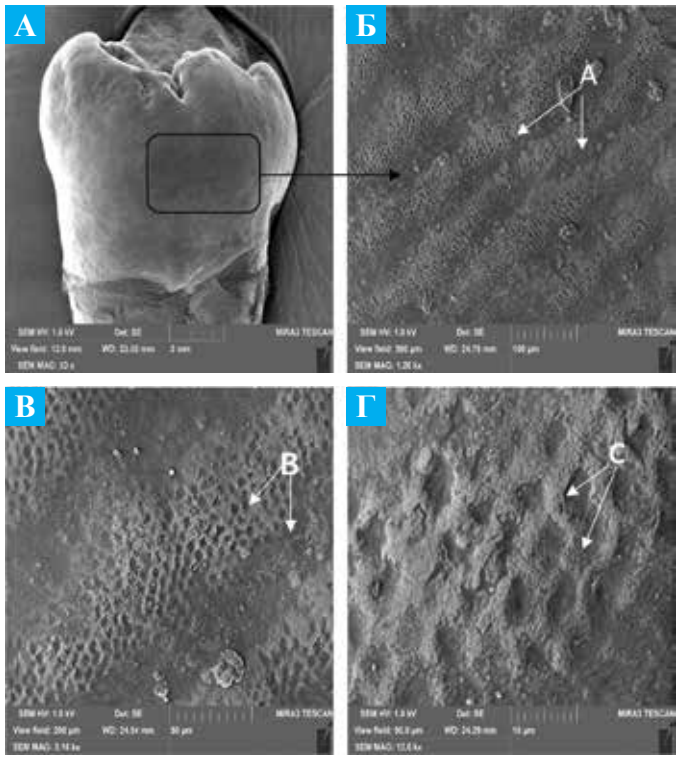


Рис. 1. Поверхность эмали ретенированного третьего моляра нижней челюсти пациента группы I (G/G, без полиморфизма гена *VDR*): А – перикиматии, × 53; Б – эмалевые призмы, × 1.26; В – мелкопористая структура плотно расположенных эмалевых призм, × 3.16; Г – межпризматическое вещество, × 12.6

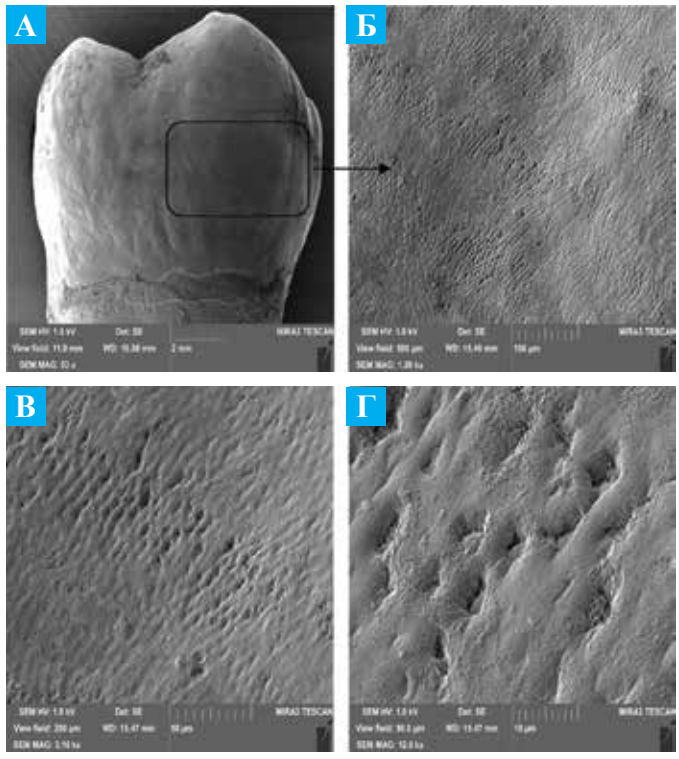


Рис. 2. Поверхность эмали ретенированного третьего моляра нижней челюсти пациента группы II (G/A – гетерозиготный полиморфизм гена *VDR*): А – увеличение × 53; Б – увеличение × 1.26; В – увеличение × 3.16; Г – увеличение × 12.6

чения × 53, масштабе 2 мм поверхность эмали выглядела как однородная, структурные образования не визуализировали (рис. 2А).

В образцах зубов пациентов группы II при режиме увеличения × 1.26, в масштабе 100 нм наблюдали сглаженную, неравномерно уплощенную структуру эмали (рис. 2Б).

При изменении режима увеличения × 3.16 в масштабе 50 нм визуализировали хаотичный сотовый рисунок с образованием пор, расположенных вне уровня основного рисунка (рис. 2В).

В режиме увеличения × 12,6 и масштабе 10 нм эмалевые призмы располагались неравномерно, имели неправильные формы, округлую или полуовальную, внутри которых присутствовали пустоты. Различная форма и величина эмалевых призм объясняется неравномерностью минерализации кристаллов гидроксиапатита. Отмечали широкое расстояние между призмами, заполненное межпризматическим веществом (рис. 2Г).

При мониторинге полиморфизма гена *VDR* выявили наименьшее количество обследуемых с гомозиготным вариантом аллелей А/А, которые составили 18% и вошли в третью группу.

В образцах зубов пациентов группы III при электронной микроскопии в режиме увеличения × 53, масштабе 2 мм поверхность эмали имела пористую структуру и измененное гистологическое строение (рис. 3А).

При исследовании в режиме увеличения × 1.26, в масштабе 100 нм наблюдали полное отсутствие архитектоники эмали зуба, поверхность была нарушена до потери характерного рисунка, выглядела порозной с пустотами различных форм и размеров (рис. 3Б).

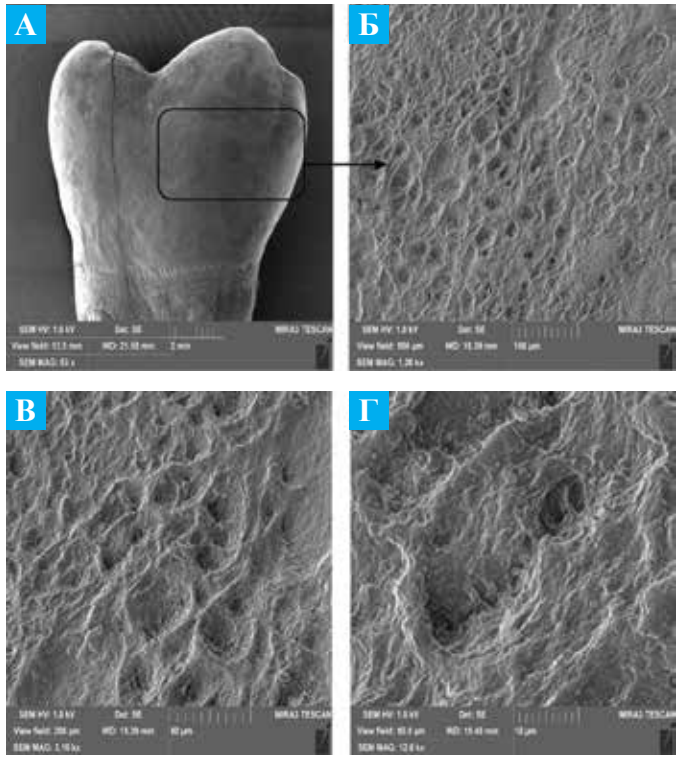


Рис. 3. Поверхность эмали ретенированного третьего моляра нижней челюсти пациента группы III (A/A – гомозиготный полиморфизм гена *VDR*): А – увеличение × 53; Б – увеличение × 1.26; В – увеличение × 3.16; Г – увеличение × 12.6

При увеличении изображения до × 3.16 и в масштабе 50 нм структура эмали представляла бесформенную, деформированную поверхность с отсутствием характерного сотового рисунка и объемными участками с зонами деструкции (рис. 3В).

В режиме максимального разрешения × 12.6, масштабе 10 нм форма призм была нарушена, межпризменное вещество занимало значительный объем поверхности. Отмечались обширные пустоты, которые преобладали по отношению к межпризменному веществу. Данная гистологическая картина характерна для структуры деминерализованной эмали зуба (рис. 3Г).

Заключение

Функция кальцитриола (активного метаболита витамина D) состоит во взаимодействии с одноименными рецепторами, располагающимися на мембранах клеток-мишеней кишечника, почек, костной ткани. Данная взаимосвязь регулируется геном*VDR* (Vitamin-D receptor), что способствует всасыванию кальция, играющего важную роль в формировании структуры твердых тканей зуба.

Полиморфизм гена *VDR* вызывает гипокальцемический эффект с активацией фазы резорбции в костной ткани. Ретенированные моляры нижней челюсти имеют единый метаболизм с окружающей костной тканью, что отражается на структуре эмали в виде нарушения баланса между процессами де- и реминерализации.

У пациентов молодого возраста с разными вариантами строения гена *VDR* сравнение микроскопических изображений поверхности эмали зубов показало значительные различия гистологического строения. У обследованных с гомозиготным типом полиморфизма A/A наблюдали нарушение архитектуры эмалевых призм, преобладание межпризменного вещества. Данные деструктивные изменения поверхности эмали ретенированных зубов связаны с преобладанием фазы деминерализации, лежащей в основе патогенеза кариеса.

Литература

1. Шевченко О.В. Влияние программ первичной профилактики стоматологических заболеваний на основные тенденции развития стоматологической службы // Стоматология. – 2023. – Т. 102. – № 2. – С. 91–96. [Shevchenko O.V. The impact of primary prevention programs of dental diseases on the main trends in the development of dental services//Stomatology.–2023.–V.102.–No2.–P.91–96. In Russian]. DOI: 10.17116/stomat202310202191.
2. Кузьмина Э.М. и др. Стоматологическая заболеваемость населения России. – М.: МГМСУ. – 2019. – 304 с. [Kuzmina E.M. et al. Dental morbidity of the population of Russia. – Moscow: MSUMD. – 2019. – P. 304. In Russian].
3. Кузьмина Э.М. и др. Профилактическая стоматология. – Москва: Практическая медицина – 2024. – 540 с. [Kuzmina E.M. et al. Preventive dentistry. – Moscow: Practical medicine – 2021. – 540 p. In Russian].
4. Бутова В.Г. и др. Объективная возможность достижения цели ОМС по результатам анализа потенциала врачей по профилю стоматология // Стоматология. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 64–67. [Butova V.G. et al. Objective possibility of achieving the goal of compulsory medical insurance based on the results of the analysis of the potential of doctors in the field of dentistry // Dentistry. – 2020. – No 6. – P. 64–67. In Russian]. DOI: 10.17116/stomat20209906164.
5. Громова О.А. и др. Витамин D – смена парадигмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – 736 с. [Gromova O.A. et al. Vitamin D is a paradigm shift. – Moscow: GEOTAR Media. – 2021. – P. 736. In Russian].
6. Вавилова Т.П. и др. Биологическая химия. Биохимия полости рта: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 560 с. [Vavilova T.P. et al. Biological chemistry. Oral Biochemistry: textbook. – Moscow: GEOTAR Media. – 2016. – 560 p. In Russian].
7. Коденцова В.М. и др. Способы коррекции недостаточности витамина D у населения // РМЖ. – 2020. – Т. 28. – № 1. – С. 29–34. [Kodentsova V.M. et al. Methods of correction of vitamin B deficiency in the population // RMZH. – 2020. – T. 28. – No 1. – P. 29–34. In Russian].
8. Hujoel P.P. et al. Nutrition, dental caries and periodontal disease:a narrative review // J. Clin. Periodontol. – 2019. – T. 44. – No 18. – P. 79–84. DOI: 10.1111/jcpe.12672.
9. Коденцова В.М. и др. Обеспеченность витамином D детей. Сравнительный анализ. Способ коррекции // Лечащий врач. – 2020. – № 2. – С. 35–43. [Kodentsova V.M. et al. Vitamin D provision for children. Comparative analysis of the correction method // The Attending Physician. – 2020. – No 2. – P. 35–43. In Russian]. DOI: 10.26295/OC.2020.95.40.007.
10. Волков А.Н. и др. Популяционно-генетическое исследование полиморфизма гена VDR // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – № 4 (2). – С. 72–77. [Volkov A.N. et al. Population-genetic study of polymorphism of the VDR gene // Fundamental and Clinical Medicine. – 2019. – No 4 (2). – P. 72–77. In Russian]. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-2-72-77.
11. Протас В.В. и др. Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D // Bulletin of the Karaganda University “Biology medicine geography Series”. – 2021. – Т. 104. – № 4. – С. 60–70. [Protas V.V. et al. Characteristics of polymorphisms of the vitamin D receptor gene // Bulletin of Karaganda University. Series: Biology. Medicine. Geography. – 2021. – V. 104. – No 4. – P. 60–70. In Russian]. DOI: 10.31489/2021BMG4/60-70.
12. Вагнер В.Д. и др. Исследование структуры минерального компонента эмали зубов при дисплазии соединительной ткани методами денситометрии и атомно-силовой микроскопии в раннем постнатальном периоде онтогенеза // Стоматология. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 7–12. [Wagner V.D. et al. Investigation of the structure of the mineral component of tooth enamel in connective tissue dysplasia by densitometry and atomic force microscopy in the early postnatal period of ontogenesis // Dentistry. – 2020. – No 99. – P. 7–12. In Russian]. DOI: 10.17116/stomat2020990617.

DOI: 10.48612/cgma/r4mn-h3k4-apfx

РИСКИ СНИЖЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОГО КЛАССА С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ

А.С. Самойлов*, В.В. Петрова, С.М. Разинкин, П.А. Шулепов

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

RISKS OF DECREASING THE PHYSICAL ABILITY IN HIGH-CLASS ATHLETES DEPENDING ON FEATURES OF THEIR SOMATIC HEALTH AND FUNCTIONAL RESERVES

A.S. Samoylov*, V.V. Petrova, S.M. Razinkin, P.A. Shulepov

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

***E-mail:** vpetrova@fmbcfmba.ru

Аннотация

В данной статье рассматривается подход к прогнозированию уровня физической работоспособности у спортсменов высокого класса с учетом особенностей соматического здоровья и функциональных резервов. **Цель исследования** – разработка модели, которая позволит более точно оценивать уровень готовности спортсмена к соревнованиям и адаптировать тренировочный процесс в зависимости от индивидуальных потребностей. Предложенный подход направлен на оптимизацию тренировочных программ, снижение риска травм и заболеваний, а также на повышение общей эффективности спортивной подготовки. Результаты исследования могут быть полезны как для тренеров, так и для медицинских работников, занимающихся вопросами здоровья и работоспособности спортсменов.

Ключевые слова: спортсмен, функциональные резервы, физическая работоспособность, прогнозирование, соматическое здоровье, нозологическая единица.

Abstract

This article discusses an approach to predicting the level of physical performance in elite athletes using characteristics of their somatic health and functional reserves. The aim of the study is to develop a model that will allow to more accurately assess the athlete's level of readiness for competitions and to better adapt the training process depending on his/her individual needs. The proposed approach is aimed at optimizing the training programs, at reducing risks of injury and morbidity, and at improving the overall effectiveness of sports trainings. The results obtained in the study can be useful for both coaches and medical professionals involved in athletes' health and performance.

Keywords: athlete, functional reserves, physical performance, forecasting, somatic health, nosological unit.

Ссылка для цитирования: Самойлов А.С., Петрова В.В., Разинкин С.М., Шулепов П.А. Риски снижения физической работоспособности у спортсменов высокого класса с учетом особенностей соматического здоровья и функциональных резервов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 55–59.

Введение

Прогнозирование уровня физической работоспособности у спортсменов высокого класса является одной из ключевых задач в спортивной медицине и тренерской практике. В условиях жесткой конкуренции и высоких требований к физической подготовке способность спортсмена поддерживать оптимальный уровень работоспособности становится решающим фактором для достижения высоких результатов. Однако, несмотря на значительные достижения в области спортивной науки, многие спортсмены сталкиваются с проблемами, связанными со снижением работоспособности, что может быть вызвано различными факторами, включая соматическое здоровье и функциональные резервы организма [1–6].

Соматическое здоровье спортсмена включает в себя не только отсутствие заболеваний, но и состояние различных систем организма, которые могут влиять на его физическую работоспособность. Функциональные резервы, в свою очередь, определяют способность организма адаптироваться к физическим нагрузкам и восстанавливаться после них. Таким образом, учет этих факторов при прогнозировании уровня физической работоспособности становится необходимым для создания более точных и индивидуализированных тренировочных программ [7–10].

Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью разработки методов прогнозирования, которые бы учитывали как соматическое здоровье, так и функциональные резервы спортсменов. Это позволит не только повысить эффективность тренировочного процесса, но и снизить риск травм и заболеваний, что в конечном итоге будет способствовать улучшению спортивных результатов и долговечности карьеры атлетов [11, 12].

В современном спорте высших достижений уровень физической работоспособности является основным показателем успеха. Спортсмены высокого класса подвергаются значительным физическим и психологическим нагрузкам, что требует от них не только отличной подготовки, но и хорошего состояния здоровья. Однако многие атлеты сталкиваются с проблемами снижения работоспособности из-за различных соматических заболеваний и недостаточных функциональных резервов организма [13, 14].

Традиционные методы оценки физической работоспособности часто основаны на общих показателях тренированности и физических тестах. Однако они могут не учитывать индивидуальные особенности здоровья спортсмена, что приводит к недостаточной точности прогнозирования. В этом контексте становится важным интегрировать данные о соматическом здоровье и функциональных резервах в модели прогнозирования уровня физической работоспособности.

В основу разработки подходов к прогнозированию уровня физической работоспособности у спортсменов высокого класса с учетом особенностей их соматического здоровья и функциональных резервов легли исследования, проведенные в лаборатории экспериментальной спортивной медицины ЦСМиР ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России за последние 10 лет.

Материалы и методы

Участниками первого этапа исследования – расчет унифицированной оценки шкалы уровня функциональных резервов здоровых спортсменов – стали 94 спортсмена сборной России по академической гребле, спортивный разряд которых был не ниже кандидата в мастера спорта. Среди них 56 спортсменов мужского пола (средний возраст – 22,3 ± 2,6 года) и 38 – женского пола (средний возраст – 21,7 ± 3,1 года). На момент исследования спортсмены находились на разных этапах учебно-тренировочного процесса. Все участники прошли расширенное медицинское обследование на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

На втором этапе – разработка модели прогнозирования уровня физической работоспособности у спортсменов высокого класса с учетом особенностей соматического здоровья и функциональных резервов – были проанализированы данные углубленного медицинского обследования (УМО) 1865 спортсменов мужского пола различных видов спорта.

В целях корректного составления шкал, распределения балльной оценки и разработки информативной модели прогнозирования работоспособности были определены законы распределения каждого из показателей, входящих в методы углубленного медицинского обследования. Для этого при помощи общих принципов математической статистики был обработан массив данных обследования спортсменов.

Результаты и обсуждение

На первом этапе для выявления статистических характеристик генеральной совокупности были рассчитаны конкретные параметры для каждого массива данных по всем показателям. Процесс вычислений представлен ниже. Выборочные параметры (точечные оценки) обозначали теми же символами, что и соответствующие генеральные параметры, но с верхним знаком волны.

Для определения выборочных параметров каждого распределения (точечные оценки) – математического ожидания $\widetilde{m_x}$, дисперсии $\widetilde{D_x}$, среднеквадратичного отклонения $\widetilde{\sigma_x}$, асимметрии $\widetilde{a_x}$ и эксцесса $\widetilde{e_x}$ использовали следующие формулы [15]:

$\widetilde{m_x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i$ (1); $\widetilde{D_x} = \frac{1}{n-1}\sum_{i-1}^{n}(x_i - \widetilde{m_x})^2$ (2); $\widetilde{\sigma_x} = \sqrt{\widetilde{D_x}}$ (3);

$\widetilde{a_x} = \frac{1}{(n-1)\tilde{\sigma}_x^3}\sum_{i-1}^{n}(x_i - \widetilde{m_x})^3$ (4); $\widetilde{e_x} = \frac{1}{(n-1)\tilde{\sigma}_x^4}\sum_{i-1}^{n}(x_i - \widetilde{m_x})^4 - 3$. (5)

По выборочным параметрам распределения нашли доверительные интервалы для генеральных параметров.

Доверительный интервал для генерального математического ожидания имеет вид:

$\widetilde{m_x} - \frac{\sigma_x t_{\frac{1+p}{2}}(f)}{\sqrt{n}} \le m_x \le \widetilde{m_x} + \frac{\sigma_x t_{\frac{1+p}{2}}(f)}{\sqrt{n}}$ (6), где $t_p(f)$ – квантиль t-распределения Стьюдента, соответствующий вероятности p; $\widetilde{m_x}$ – выборочное математическое ожидание (1); $\widetilde{\sigma_x}$ – выборочное среднеквадратичное отклонение (3); n – объем выборки; $f = n - 1$ – число степеней свободы выборки.

Доверительный интервал для генеральной дисперсии находили по формуле:

$\frac{f\widetilde{D_x}}{\chi^2_{\frac{1+p}{2}}(f)} \le D_x \le \frac{f\widetilde{D_x}}{\chi^2_{\frac{1-p}{2}}(f)}$ (7), где $\chi^2_p(f)$ – квантиль χ^2 – распределение Пирсона, соответствующий вероятности p; $\widetilde{D_x}$ – выборочная дисперсия (2); f – число степеней свободы выборки.

Формулы (6) и (7) предназначены для распределения по нормальному закону, однако их можно применять и для других показателей (с оговоркой, что результаты, полученные по ним, являются приближенными).

Далее были найдены доверительные интервалы для генеральных асимметрии и эксцесса с использованием неравенства Чебышева:

$\widetilde{a_x} - \sqrt{\frac{D_a}{q}} \le a_x \le \widetilde{a_x} + \sqrt{\frac{D_a}{q}}$ (8); $\widetilde{e_x} - \sqrt{\frac{D_e}{q}} \le e_x \le \widetilde{e_x} + \sqrt{\frac{D_e}{q}}$ (9),

где $\widetilde{a_x}$ – выборочная асимметрия; $\widetilde{e_x}$ – выборочный эксцесс; $q = 1 - p$ – уровень значимости; D_a, D_e – дисперсии выборочных асимметрии и эксцесса, которые были найдены по формулам:

$D_a = \frac{6(n-1)}{(n+1)(n+3)}$ (10); $D_e = \frac{24n(n-2)(n-3)}{(n+1)^2(n+3)(n+5)}$ (11), где n – объем выборки.

Формулы (8–11) справедливы для любых законов распределения исходной величины.

Подбор теоретического распределения разбит на следующие этапы:

– подбор закона распределения;

– подбор параметров распределения;

– проверка правильности подбора.

Закон теоретического распределения подбирали исходя из вида гистограммы распределения. Далее разбивали интервал изменения данных каждого параметра на участки одинаковой длины, определяя их число, с использованием формулы Стреджесса:

$\boldsymbol{k = [1 + 3.322lgn]}$ (12) , где $[\cdots]$ – операция округления до ближайшего целого.

На основании предложенных математических закономерностей были составлены шестиразрядные шкалы балльной оценки с секторальным подходом. По каждому параметру спортсмена оценивали в диапазоне от 1 до 6 баллов, где 5–6 баллов – уровень «очень хорошо» и «отлично», характеризующий эффективный тренировочный процесс; 3–4 балла – уровень «удовлетворительно» и «хорошо» без необходимости вмешательства врача, однако рекомендованы изменения тренировочного процесса для улучшения результативности спортсмена; 1–2 балла – уровень «очень плохо» и «плохо» с необходимостью повышенного внимания спортивного врача и тренера команды, а также изменения тренировочного процесса, консультаций специалиста, психолога и т.п.

В зависимости от исходного закона распределения диапазоны значений каждого оцененного показателя были разделены на ранее упомянутые сектора. Эти полученные диапазоны сформировали оценочную шкалу, которая позволила присвоить баллы каждому показателю. Пример применения разработанных шкал для оцененных параметров физической работоспособности представлен в табл. 1.

С учетом специфики различных видов спорта все разработанные шкалы являются строго индивидуальными, и для каждой дисциплины необходимо корректировать диапазоны значений по каждому исследуемому параметру. Например, показатель максимального потребления кислорода при нагрузке у бегунов на длинные дистанции составляет 74 ± 2 мл/мин/кг, тогда как у метателей молота этот же показатель равен 29 ± 3 мл/мин/кг.

Создание унифицированного подхода к оценке уровня функциональных резервов спортсменов позволяет максимально объективно определить их текущий уровень подготовки и тренированности перед соревновательным периодом, а также выявить слабые места в подготовке, требующие коррекции.

На втором этапе с учетом балльной оценки параметров физической работоспособности спортсменов высокого класса была разработана модель прогнозирования, которая учитывает особенности соматического здоровья и функциональные резервы данной группы.

Прогнозирование уровня физической работоспособности у спортсменов высокого класса является критически важным аспектом спортивной науки и практики. Учет особенностей соматического здоровья и функциональных резервов в этом процессе имеет ряд значительных преимуществ, таких как:

- индивидуализация тренировочного процесса (каждый спортсмен обладает уникальными физическими характеристиками и состоянием здоровья);
- оптимизация подготовки (систематическое прогнозирование уровня физической работоспособности помогает оптимизировать подготовку спортсменов, позволяя точно планировать тренировочные нагрузки и восстановительные мероприятия);
- раннее выявление рисков (учет соматического здоровья и функциональных резервов позволяет своевременно выявлять потенциальные риски для здоровья спортсмена. Это может включать в себя предрасположенность к травмам или заболеваниям, что дает возможность принять меры по их предотвращению до того, как они станут серьезной проблемой);
- долговечность карьеры (правильное прогнозирование и учет здоровья спортсмена способствуют не только достижению высоких результатов, но и продлению его карьеры в спорте, а минимизация рисков травм и заболеваний позволяет атлетам дольше оставаться в спорте на высоком уровне).

На основе разработанной нами прогностической модели с использованием таких методов, как регрессионный анализ и анализ временных рядов, были верифицированы полученные результаты 1865 спортсменов, проходивших УМО на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в 2024 г. (табл. 2).

Таблица 1

Шкалы балльной оценки параметров физической работоспособности спортсменов высокого класса циклических видов спорта при тестировании на беговой дорожке

Критерий оценки	Очень плохо	Плохо	Удовлетворительно	Хорошо	Очень хорошо	Отлично
Балл	1	2	3	4	5	6
Время переносимости нагрузки, секунд	< 700	701–750	751 850	851–979	980–1030	> 1030
Время достижения уровня ПАНО, секунд	< 600	601–649	650–730	731–839	840–890	> 890
Потребление кислорода на уровне ПАНО, мл/мин/кг	< 40.0	40.1–45.9	46.0–48.9	49.0–59.9	60.0–64.0	> 64.0
Максимальное потребление кислорода, мл/мин/кг	< 45.0	45.0–49.0	49.1–54.9	55.0–65.7	65.8–70.0	> 70.0

Таблица 2

Характеристика выборки спортсменов 2024 г. для разработки прогностической модели уровня физической работоспособности у спортсменов высокого класса с учетом особенностей соматического здоровья и функциональных резервов, %

Характеристика группы		2024 г.
Количество уникальных спортсменов, человек		1865
Количество спортсменов-мужчин, %		57.4
Количество спортсменов-женщин, %		42.6
Количество спортсменов в зависимости от группы видов спорта	единоборства, %	45.5
	игровые, %	17.3
	скоростно-силовые, %	1.8
	сложно-координационные, %	8.3
	циклические виды спорта, %	27.1
Среднее количество нозологических единиц на одного спортсмена, ед.		3.1 ± 0.2

Таблица 3

Риски снижения физической работоспособности у спортсменов высокого класса различных групп видов спорта в зависимости от наличия/отсутствия поставленной соответствующим врачом-специалистом нозологической единицы во время углубленного медицинского обследования

Группа видов спорта	Гастроэнтеролог	Дерматовенеролог	Кардиолог	Невролог	Отоларинголог	Офтальмолог	Стоматолог	Травматолог-ортопед	Эндокринолог
Единоборства	0.16	0.09	0.11	0.65	0.26	0.15	0.08	0.62	0.07
Игровые	0.11	0.16	0.29	0.29	0.09	0.2	0.45	0.47	0.17
Скоростно-силовые	0.08	0.31	0.11	0.38	0.14	0.20	0.36	0.73	0.16
Сложно-координационные	0.25	0.28	0.02	0.69	0.06	0.29	0.14	0.59	0.07
Циклические виды спорта	0.28	0.13	0.19	0.73	0.17	0.06	0.27	0.78	0.15

Примечание. Зеленый цвет означает отсутствие прогностических рисков; желтый – наличие прогностических рисков; красный – максимальный риск.

При разработке модели прогнозирования снижения результативности у спортсменов спорта высших достижений, основанной на анализе рисков развития заболеваний, использовали приведенные ниже формулы. Стоит обратить внимание на то, что модель учитывает риски получения нозологической единицы после прохождения УМО – R_j^i. Для этого использовали следующую формулу:

$$R_j^i = \frac{S_j^i - V_j^i}{M_j^i}, \quad (13)$$

где S_j^i – общее число установленных нозологических единиц по результатам УМО; V_j^i – число полученных нозологических единиц в данной группе видов спорта; M_j^i – общее число спортсменов, проходивших УМО; i – группа видов спорта; j – классификатор видов спорта.

Ниже представлены расчетные значения прогностического риска снижения физической работоспособности, в зависимости от врача, установившего нозологическую единицу (табл. 3).

При анализе гастроэнтерологических нозологий обращает на себя внимание то, что риски влияния на физическую работоспособность в группах сложно-координационных и циклических видов спорта составили 0,25 и 0,28 балла соответственно. При анализе дерматовенерологических нозологий было выявлено наличие рисков в группе скоростно-силовых видов спорта, которое составило 0,31 балла. Анализ кардиологических нозологий в группе игровых видов спорта показал отсутствие прогностических рисков. В случае неврологических нозологий риски не были выявлены только при анализе игровых видов спорта, а максимально рисковыми являются циклические виды спорта с уровнем 0,73 балла. При рассмотрении стоматологических диагнозов у спортсменов группы игровых видов спорта выявлено наибольшее значение – 0,45 балла, немного меньше в группе сложно-координационных видов спорта – 0,36 балла. Выявленные у спортсменов эндокринологические нозологии находились в приемлемых уровнях риска по всем рассматриваемым группам видов спорта.

Таким образом, разработанные балльная шкала и модель полезны для отслеживания медико-биологических результатов спортсмена с течением времени, что позволяет выявлять тенденции, которые могут указывать на периоды повышенного риска снижения физической работоспособности и, как следствие, привести к недостижению заявленного спортивного результата. Разработанная методология позволяет упростить и стандартизировать создание шкал балльной оценки для наглядного представления результатов тренерам и врачам команды.

Заключение

В результате использования статистического математического аппарата были сформированы диапазоны значений шкалы по каждому из отобранных нами показателей медицинского обследования, что позволило наиболее полно и широко оценить возможности каждого спортсмена. Из-за специфики различных видов спорта

все разработанные шкалы строго индивидуальны и для каждой дисциплины необходимо корректировать диапазоны значений по каждому исследуемому параметру. Создание унифицированного подхода к разработке оценки уровня функциональных резервов спортсменов помогает максимально объективно оценить их текущий уровень тренированности и подготовки к соревновательному периоду, а также выявить слабые места, нуждающиеся в коррекции. Традиционные подходы к оценке физической работоспособности, как правило, опираются на обобщенные показатели тренированности и результаты физических тестов. Однако в таких методах зачастую не учтены индивидуальные особенности здоровья спортсмена, что снижает точность прогнозирования. В связи с этим при оценке и планировании тренировочной программы особую значимость приобретает интеграция данных о соматическом здоровье и функциональных резервах в модели прогнозирования уровня физической работоспособности.

Литература

1. Бадтиева В.А. и др. Спортивная кардиология. Руководство для кардиологов, педиатров, врачей функциональной диагностики и спортивной медицины, тренеров. – М.: ИКАР. – 2017. – 328 с. [Badtieva V.A. et al. Sports cardiology: Guide for cardiologists, pediatricians, physicians of functional diagnostics and sports medicine, coaches. – Moscow: IKAR. – 2017. – 328 p. In Russian].
2. Гаврилова Е.А. Клинические и экспертные вопросы электрокардиографии в спортивной медицине: монография. – М.: Спорт, 2019. – 272 с. [Gavrilova E.A. Clinical and expert issues of electrocardiography in sports medicine: monograph. – Moscow: Sport, 2019. – 272 p. In Russian].
3. Мазитова Г.И. Роль исследования гемодинамических характеристик покоя в прогнозе физической работоспособности // Теория и практика физической культуры. – 2008. – № 1. – С. 83–85. [Mazhitova G.I. Role of resting hemodynamic parameters in predicting physical performance // Theory and Practice of Physical Culture. – 2008. – No 1. – P. 83–85. In Russian].
4. Петрова В.В. и др. Оценка показателей вариабельности сердечного ритма у спортсменов циклических видов спорта // Спортивная медицина: наука и практика. – 2015. – № 4. – С. 46–55. [Petrova V.V. et al. Assessment of heart rate variability in endurance athletes // Sports Medicine: Science and Practice. – 2015. – No 4. – P. 46–55. In Russian].
5. Drezner J.A. et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement // Br. J. Sports Med. – 2017. – V. 51. – No 9. – P. 704–731. DOI: 10.1136/bjsports-2016-097331.
6. Myers J. et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols // J. Am. Coll. Cardiol. – 1991. – V. 17. – P. 1334–1342. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90625-J.
7. Карпман В.Л. и др. Тестирование в спортивной медицине. – М.: Физкультура и спорт, 1988. – 206 с. [Karpman V.L. et al. Testing in sports medicine. – Moscow: Physical Culture and Sport, 1988. – 206 p. In Russian].
8. Петрова В.В. и др. Прогноз физической работоспособности по показателям комплексной оценки состояния спортсменов // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20. – № 1 (97). – С. 155–159. [Petrova V.V. et al. Prediction of physical performance based on integrated assessment indicators in athletes // Medical Science and Education of the Urals. – 2019. – V. 20. – No 1 (97). – P. 155–159. In Russian].
9. Cumming G.R., Everatt D., Hastman L. Bruce treadmill test in children: normal values in a clinic population // Am. J. Cardiol. – 1978. – V. 41. – P. 69–75. DOI: 10.1016/0002-9149(78)90200-7.
10. Sharma S. et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes // Eur. Heart. J. – 2018. – V. 39. – No 16. – P. 1466–1480. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw631
11. Спортивная медицина: национальное руководство / под ред. С.П. Миронова, Б.А. Поляева, Г.А. Макаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 1184 с. [Sports Medicine: National Guide / ed. by S.P. Mironov, B.A. Polyaev, G.A. Makarova. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2012. – 1184 p. In Russian].
12. Corrado D. et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete // Eur. Heart. J. – 2010. – V. 31. – P. 243–259. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq030.
13. Петрова В.В. и др. Суточная динамика показателей периферической крови высококвалифицированных спортсменов // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18. – № 3 (91). – С. 14–18. [Petrova V.V. et al. Daily dynamics of peripheral blood parameters in elite athletes // Medical Science and Education of the Urals. – 2017. – V. 18. – No 3 (91). – P. 14–18. In Russian].
14. Vilcant V. et al. Treadmill Stress Testing [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499903/.
15. Ильин В.А. и др. Основы математического анализа. Ч. 1, 2. – М.: Наука, 1982. [Ilin V.A. et al. Fundamentals of mathematical analysis. Part 1, 2. – Moscow: Nauka, 1982. In Russian].

DOI: 10.48612/cgma/29ex-3pmx-92gm

ПСОРИАЗ, НАРУШЕНИЕ СНА И КОМОРБИДНЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

И.С. Владимирова[1, 2*], Л.С. Круглова[3], М.А. Науменко[4, 5], А.Ю. Бермас[2]

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

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

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

[4] СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 5», Санкт-Петербург

[5] ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург

PSORIASIS, SLEEP DISORDERS AND COMORBID MENTAL DISORDERS

I.S. Vladimirova[1, 2*], L.S. Kruglova[3], M.A. Naumenko[4, 5] A.Yu. Bermas[2]

[1] Skin and Venereal Diseases Dispensary No 10 – Dermatology and Venereology Clinic, St. Petersburg, Russia

[2] S.M. Kirov Military Medical Academy of Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

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

[4] Skin and Venereal Diseases Dispensary No 5, St. Petersburg, Russia

[5] St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia

***E-mail:** ivladimirova@rambler.ru

Аннотация

Современное понимание псориаза изменилось от простого кожного заболевания до мультифакториального системного заболевания. Параллельно появляется все больше данных, свидетельствующих о тесной связи псориаза с психической патологией, что позволяет рассматривать псориаз как психосоматическое заболевание. Наибольший интерес для исследований, посвященных изучению коморбидности психической патологии и псориаза, представляют расстройства аффективного спектра, частота которых среди пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой высока. Исходя из активно развивающейся концепции системного воспаления как точки отсчета в формировании псориатических проявлений и психической патологии, избирательное влияние на ключевые общие патогенетические звенья представляется перспективным направлением терапии, качественно меняющим подход к ведению таких пациентов. Будущее стоит за применением генно-инженерной биологической терапии с мультидисциплинарных позиций. **Цель обзора** – обосновать методологию и дизайн исследования, направленного на изучение коморбидных псориазу психических расстройств в динамике с учетом применения препаратов иммунобиологической терапии. **Материалы и методы.** Поиск проводили в базах данных PubMed, Mendeley и ScienceDirect с использованием поискового запроса по ключевым словам: "comorbidity", "mental disorders", "psoriasis, anxiety", "depression", "sleep and psoriasis", "suicidality", "immunobiological therapy". **Заключение.** Многочисленные исследования показали, что хроническое и системное цитокин-опосредованное воспаление у пациентов с псориазом может вызывать химические и физиологические изменения в центральной нервной системе с последующим развитием аффективной психической патологии, однако точные молекулярные механизмы этих процессов до конца не изучены. Крупных исследований, посвященных изучению общих иммунологических показателей при псориазе и психических расстройствах, в настоящий момент недостаточно. В исследованиях, посвященных применению системных биологических препаратов для лечения псориаза и оценке сопутствующей психической патологии в динамике с использованием психометрических шкал, клиническая оценка психического статуса пациентов фактически отсутствует, что, в свою очередь, затрудняет адекватную оценку перспективы использования биологической терапии в этом направлении.

Ключевые слова: псориаз, коморбидность психической патологии, нарушение сна, тревожность, депрессия, биологическая терапия.

Abstract

Modern understanding of psoriasis has changed from the concept of a simple skin disease till a multifactorial systemic disease. At the same time, more and more data are emerging indicating a close connection between psoriasis and mental pathology, which allows us to consider psoriasis as a psychosomatic disease. Of the greatest interest for the researchers working in the field of comorbidity of mental pathology and psoriasis are affective spectrum disorders, the frequency of which among psoriatic patients with moderate and severe forms is high. Based on the actively developing concept of systemic inflammation as a starting point in the formation of psoriatic manifestations and mental pathology, selective influence on key common pathogenetic links seems to be a promising direction that qualitatively changes the approach to the management of such patients. The future lies in genetic engineering biological therapy, if to look at the problem from a multidisciplinary perspective. **Purpose.** To substantiate the methodology and design of the trial aimed at studying mental disorders comorbid with psoriasis in dynamics, taking into account immunobiological therapy prescription. **Materials and methods.** The search was conducted in PubMed, Mendeley and ScienceDirect databases using the search query by keywords: "comorbidity", "mental disorders" "psoriasis", "anxiety", "depression", "sleep and psoriasis", "suicidality", "immunobiological therapy". **Conclusion.** Numerous studies have shown that chronic and systemic cytokine-mediated inflammation in patients with psoriasis can cause chemical and physiological changes in the central nervous system with subsequent development of affective mental pathology, but the exact molecular mechanisms are not fully understood. Currently, there are not enough large trials devoted to learning general immunological parameters in psoriasis and mental

disorders. In addition, the trials which are devoted to the application of systemic biological preparations for treating psoriasis and in which mental pathology is assessed in dynamics using psychometric scales has virtually no clinical assessment of the mental status of such patients. It, in its turn, prevents clinicians to adequately assess the prospects of biological therapy application in such group of patients.

Keywords: psoriasis, comorbidity, mental pathology, sleep disorder, anxiety, depression, biological therapy.

Ссылка для цитирования: Владимирова И.С., Круглова Л.С., Науменко М.А., Бермас А.Ю. Псориаз, нарушение сна и коморбидные психические расстройства. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 60–64.

Введение

Псориаз – распространенное хроническое аутоиммунное заболевание кожи, которое поражает примерно 2% населения всего мира [1]. Современное понимание псориаза эволюционировало от простого кожного заболевания до мультифакториального системного заболевания. Согласно исследованиям, больные псориазом могут легко подвергаться стигматизации и избегать социального взаимодействия из-за своей внешности [2]. Даже при минимальных клинических проявлениях псориаз может неблагоприятно влиять на психологическое и социальное благополучие, демонстрируя сложную взаимосвязь между психическим и дерматологическим здоровьем [3]. Результаты крупных эпидемиологических исследований подтверждают, что риск коморбидной депрессии значительно выше у людей с псориазом по сравнению с людьми без него [4]. Таким образом, псориаз также классифицируется как тип психосоматического заболевания, тесно связанного с сопутствующими психическими заболеваниями, такими как депрессия [4]. Сегодня считается доказанным существование общих для депрессии и псориаза кластеров генетического риска, при этом манифестация одного из них может оказать влияние на реализацию другого. Такой механизм получил название генетической коморбидности.

Тревога и депрессия у больных псориазом встречаются довольно часто [5]. Депрессия тесно связана с повышением смертности, ухудшением функционального состояния, большим стажем курения и злоупотребления алкоголем. Отмечена связь депрессии у больных псориазом с плохим прогнозом. При сочетании псориаза и сердечно-сосудистой коморбидности частота тяжести депрессии возрастает [6].

В крупном исследовании с участием 401 703 пациентов с псориазом было показано, что у 28% из них были симптомы депрессии [7]. Исследование, в котором приняли участие 10 932 пациента, показало, что 46% пациентов с псориазом связали развитие их заболевания с реакцией на стресс, а 54% пациентов вспоминали предыдущие стрессовые события [8]. Другие исследования выявили, что у пациентов с депрессией повышен риск псориаза [9]. Кроме того, уменьшение тяжести псориаза связано с уменьшением симптомов депрессии и наоборот [10]. Возрастающий интерес для исследований по изучению коморбидности психической патологии и псориаза представляют расстройства аффективного спектра, частота встречаемости которых среди пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой достигает 62% [10]. На фоне клинического улучшения аффективной патологии, связанного с приемом психофармакотерапевтических препаратов, многие авторы отмечали и значимое улучшение в отношении кожных проявлений псориаза [11].

Появляются новые доказательства того, что перекрывающиеся биологические механизмы в значительной степени ответственны за тесное взаимодействие между псориазом и депрессией. Известно, что при псориазе наблюдается сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкины (ИЛ) 6, ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-17. Также было замечено, что ФНО-α активирует ось гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводя к истощению запасов триптофана, последующему снижению уровня серотонина (5-НТ) и возникновению депрессивного расстройства [12]. Кроме того, в сыворотке пациентов с депрессией обнаруживаются повышенные уровни ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23 [13]. Значимый прогресс в лечении псориаза достигнут применением белков, воздействующих на определенные компоненты патофизиологического каскада при псориазе [14].

Нарушение сна при псориазе

Распространенность нарушений сна у пациентов с псориазом, по данным разных исследований, варьирует от 0.05 до 77.1% [15–17]. Отмечено, что нарушения сна значительно больше распространены среди пациентов с псориазом, чем в общей популяции, причем наиболее часто встречаются бессонница, обструктивное апноэ и синдром беспокойных ног [18], ночные пробуждения, ранние утренние пробуждения и повышенная сонливость в дневное время [19]. Несколько исследований случай – контроль показали, что баллы опросника самооценки качества и режима сна PSQI (Питтсбургский индекс качества сна) значительно больше распространены у пациентов с псориазом, чем в контрольных группах [20]. Так, B.G. Shutty и соавт. в исследовании случай – контроль показали, что у пациентов с псориазом в 4.3 раза повышается риск развития бессонницы [21]. В нескольких наблюдательных исследованиях, посвященных изучению бессонницы у пациентов с псориазом, выявлено, что распространенность бессонницы составляет у них от 5.9 до 44.8% [22]. По данным литературы, связанная с псориазом бессонница возникает на фоне частых субъективных симптомов псориаза – зуда и боли, которые могут нарушать или предотвращать наступление сна, с присутствием выраженного психологического компонента [22]. Бремя псориаза, непредсказуемое, рецидивирующее течение заболевания с вовлечением косметически значимых локализаций могут способствовать нарушениям сна: социальная стигматизация, финансовые затраты и проблемы с самооценкой приводят к психическим нарушениям, перевозбуждению, что нарушает засыпание и поддержание здорового сна. Контроль боли и качества сна играет важную роль в улучшении общего благополучия пациентов с псориазом [23]. Нарушение сна может привести к серьезному ухудшению дневной работоспособности, повысить риск участия в дорожно-транспортных происшествиях и несчастных случаях на производстве, усугубить течение псориаза и/или психиатрические состояния, значимо снизить качество жизни. Таким образом, нарушение сна у пациентов с псориазом может способствовать более высоким показателям тревожности и депрессии [24].

Предикторы нарушения сна

Зуд встречается у 70–90% пациентов [25], возникает ежедневно и является ярким субъективным симптомом псориаза, значительно нарушая качество жизни пациентов [26]. Установлена связь между интенсивностью зуда, связанного с псориазом, и тяжестью нарушения сна [27]. Зуд способствует возникновению трудностей с засыпанием, провоцирует частые ночные пробуждения, что вызывает прерывистый сон и в результате приводит к дневной усталости, чувству разбитости у пациентов с псориазом [28].

Боль является распространенным симптомом у больных псориазом, что вносит существенные ограничения в повседневную деятельность и неблагоприятно сказывается на психическом здоровье пациентов. С более высоким риском развития тревожности и депрессии связано часто наблюдаемое нарушение сна, связанное с болью, особенно при тяжелом течении псориаза, что усугубляет физические симптомы псориаза и способствует порочному кругу психологического стресса [29]. Частой причиной нарушения сна является боль при псориатическом артрите [30]. Выраженное нарушение качества жизни у пациентов с псориатическим артритом частично обусловлено нарушением сна, вызванным болью [31]. M. Krajewska-Włodarczyk и соавт. показали, что нарушения сна чаще встречаются у пациентов с псориатическим артритом, а интенсивность боли, измеренная с помощью аналоговой шкалы, коррелирует с тяжестью нарушения сна, измеренной с помощью PSQI [32].

Псориатический артрит значимо нарушает качество жизни и сна. Распространенность нарушений сна при псориатическом артрите варьирует от 15.1 до 85.4%, по данным разных исследований [33]. В датском исследовании у 45.1% пациентов с псориатическим артритом выявлены нарушения сна по сравнению с пациентами без псориатического артрита, и только 16% пациентов с псориазом страдают нарушениями сна [34]. В других исследованиях показано, что повышение СРБ (С-реактивного белка) и повышение СОЭ (скорости оседания эритроцитов) значимо снижали качество сна [35].

Помимо поражения суставов, для дерматоза характерен целый ряд коморбидных заболеваний, в том числе метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания [36], сахарный диабет, неалкогольная жировая дистрофия печени, ожирение, воспалительные заболевания кишечника [37], что может быть связано с повышенным риском нарушений сна. В свою очередь, стойкое нарушение сна может быть фактором риска развития коморбидных состояний – сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонической болезни, депрессии и тревожности [38]. В эпидемиологическом исследовании пациентов с псориазом в Тайване было показано, что нарушение сна связано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и развитием ишемического инсульта [39]. Коморбидные заболевания при псориазе могут служить неблагоприятным прогностическим фактором развития депрессии. Возможным кандидатом может быть ожирение, поскольку оно является фактором риска возникновения псориаза и усугубляет существующий псориаз [40], само по себе связано с системным воспалением [41], а также с депрессией [42].

Депрессия является частым сопутствующим заболеванием псориаза [43]. Скрининг пациентов с псориазом, обращающихся за помощью в дерматологические клиники, показал, что среди них уровень распространенности клинической депрессии составляет примерно 12–13% по кодам Международной классификации болезней (МКБ) [43]. Однако в зависимости от методологии скрининга депрессивные симптомы обнаруживаются у 28–55% пациентов с псориазом [43, 44]. Тревожные расстройства преобладают у 7–48% больных псориазом [45]. Стало очевидным, что одним из факторов, способствующих их формированию, является общность звеньев патогенеза дерматоза и коморбидных психических расстройств, особенно депрессии [45]. Цитокиновая гипотеза подтверждает эту связь. Многие исследования показали, что уровни некоторых цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза, прежде всего ИЛ-6, в плазме и центральной нервной системе повышены и могут способствовать развитию психических заболеваний. У больных псориазом хроническое и системное воспаление, опосредованное цитокинами, может индуцировать биохимические и физиологические изменения в центральной нервной системе, ведущие к депрессии. Однако природа этого механизма не до конца изучена [45]. У пациентов с псориазом вероятность развития депрессии в 1.5 раза выше, чем у пациентов без псориаза (отношение шансов 1.57; 95%-ный доверительный интервал 1.40–1.76). У пациентов с псориазом суицидальные мысли встречаются в два раза чаще, чем у остальных людей – 17.3 и 8.2% соответственно ($p < 0.001$). Кроме того, среди пациентов, страдающих псориазом, по сравнению с остальными выше показатель самоубийств [45]. У пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией наблюдается более высокая частота сексуальной дисфункции: 53.7 и 17.5% соответственно ($p < 0.001$). У пациентов с псориазом и депрессией уровень сексуальной дисфункции оказывается выше, чем у пациентов с псориазом, но без депрессии [45].

На сегодняшний день доказано, что при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, не поддающихся терапии системными базисными препаратами, требуется назначение системной генно-инженерной биологической терапии. Клинические исследования псориаза, посвященные изучению различных терапевтических средств, показали улучшение течения депрессии при противовоспалительной терапии [46]. Однако лишь немногие опорные исследования на сегодняшний день использовали психометрические шкалы для оценки качества жизни в целом и депрессивных симптомов в частности [47]. Данных об эффектах тех или иных системных биологических препаратов, применяемых при псориазе и коморбидной депрессии, недостаточно. Несмотря на концептуальную общность механизма действия, точки приложения используемых препаратов разнообразны. В настоящий момент выделяют ингибиторы ФНО-α, моноклональные антитела к ИЛ-12/23, антитела к ИЛ-2, антитела к ИЛ-17, антитела к ИЛ-17А, антитела к ИЛ-23. Было обнаружено, что психические показатели SF-36 улучшились после лечения устекинумабом [48] и бродалумабом по сравнению с плацебо (исследование фазы II) [49] и секукинумабом по сравнению с эфирами фумаровой кислоты (исследование PRIME) [50]. В крупных исследованиях PHOENIX, AMAGINE-1 [51] и VOYAGE [52, 53] сообщалось о значительном уменьшении симптомов тревоги и депрессии на фоне лечения устекинумабом, бродалумабом и гуселькумабом соответственно по сравнению с группами плацебо. Системное лечение псориаза приводит к улучшению PASI, DLQI, а также уменьшению симптомов депрессии и тревоги [54]. В реальной клинической практике появляются данные, доказывающие эффективность генно-инженерной биологической терапии в лечении пациентов с псориазом и коморбидными психическими расстройствами, со значимым улучшением качества жизни [55–57].

Заключение

У пациентов с псориазом не всегда очевидны симптомы психических расстройств, однако они многое определяют в прогнозе, течении заболевания и выборе эффективной и безопасной терапии. Несмотря на высокую потребность в психологической и психотерапевтической поддержке пациентов с псориазом, в большинстве случаев лишь незначительная часть этих пациентов получает необходимую им помощь. В реальной клинической практике нам представляется обоснованным назначение комплексного скрининга на психическую коморбидность. Пациенты с псориазом и жалобами на симптомы бессонницы, помимо стандартной терапии бессонницы, должны получать и дерматологическое лечение псориаза, поскольку уменьшение зуда и боли поможет устранить нарушение сна. С учетом сопутствующих психических расстройств интегративное ведение пациентов с псориазом имеет важное значение в дерматологической практике.

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. Jankowiak B. et al. Relationship between self-esteem and stigmatization in psoriasis patients // Postepy Dermatol. Alergol. – 2020. – V. 37. – No 4. – P. 597–602. DOI: 10.5114/ada.2020.93242.
3. Demirci O.O. et al. Association of the attachment styles with depression, anxiety, and quality of life in patients with psoriasis // Dermatologica Sinica. – 2020. – V. 38. – No 2. – P. 81–87. DOI: 10.4103/ds.ds_35_19.
4. Hölsken S. et al. Common fundamentals of psoriasis and depression // Acta Dermato-Venereologica. – 2021. – V. 101. – No 11. – P. 565. DOI: 10.2340/actadv.v101.565.
5. Владимирова И.С. и др. Возможности применения стандартизированных шкал самооценки тревоги и депрессии при обследовании больных псориазом: шкалы-опросники депрессии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2024. – № 2. – С. 23–29. [Vladimirova I.S. et al. Possibilities of using standardized scales of self-assessment of anxiety and depression in examination of patients with psoriasis: depression questionnaire scales // Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. – 2024. – No 2. – P. 23–29. In Russian]. DOI: 10.48612/cgma/ be3v-8dha-2nxf.
6. Круглова Л.С. и др. Псориаз и психиатрическая коморбидность // Фарматека. – 2019. – Т. 26. – № 8. – С. 8–13. [Kruglova L.S. et al. Psoriasis and psychiatric comorbidity // Pharmateka. – 2019. – V. 26. – No 8. – P. 8–13. In Russian]. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.8.8-12.
7. Dowlatshahi E.A. et al. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis // Journal of Investigative Dermatology. – 2014. – V. 134. – No 6. – P. 1542–1551. DOI: 10.1038/jid.2013.508.
8. Snast I. et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis // British Journal of Dermatology. – 2018. – V. 178. – No 5. – P. 1044–1055. DOI:10.1111/bjd.16116.
9. Chen Y.H. et al. Major depressive disorder increased risk of psoriasis: a propensity score matched cohort study // Journal of Affective Disorders. – 2021. – V. 278. – P. 407–412. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.108.
10. Wang X. et al. Abnormal functional connectivity in psoriasis patients with depression is associated with their clinical symptoms // Frontiers in Neuroscience. – 2022. – V. 16. – P. 1026610. DOI: 10.3389/fnins.2022.1026610.
11. Redighieri I.P. et al. Erythrodermic psoriasis with regression after prophylaxis with isoniazid and antidepressant therapy: case report // Anais brasileiros de dermatologia. – 2011. – V. 86. – P. 141–143. DOI: 10.1590/S0365-05962011000700037.
12. Jing D. et al. Association of psoriasis with anxiety and depression: a case–control study in Chinese patients // Frontiers in Medicine. – 2021. – V. 8. – P. 771645. DOI: 10.3389/fmed.2021.771645.
13. Tong N. et al. The potency of common proinflammatory cytokines measurement for revealing the risk and severity of anxiety and depression in psoriasis patients // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2022. – V. 36. – No 9. – C. e24643. doi:10.1002/jcla.24643.
14. Timis T.L. et al. An updated guide in the management of psoriasis for every practitioner //International Journal of Clinical Practice. – 2021. – V. 75. – No 8. – P. e14290. DOI: 10.1111/ijcp.14290.
15. Henry A.L. et al. A cross-sectional survey of the nature and correlates of sleep disturbance in people with psoriasis // British Journal of Dermatology. – 2017. – V. 177. – No 4. – P. 1052–1059. DOI: 10.1111/bjd.15469.
16. Wong I.T.Y. et al. Sleep disturbance in psoriatic disease: prevalence and associated factors // The Journal of Rheumatology. – 2017. – V. 44. – No 9. – P. 1369–1374. DOI: 10.3899/jrheum.161330.
17. Jensen P. et al. Sleep disturbance in psoriasis: a case-controlled study // British Journal of Dermatology. – 2018. – V. 179. – No 6. – P. 1376–1384. DOI: 10.1111/bjd.16702.
18. Sahin E. et al. Prevalence and factors associated with sleep disturbance in adult patients with psoriasis // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2022. – V. 36. – No 5. – P. 688–697. DOI: 10.1111/jdv.17917.
19. Guo M. et al. Sleep in psoriasis: A meta-analysis // Journal of Psychosomatic Research. – 2024. – V. 176. – P. 111543. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2023.111543.
20. Kaaz K. et al. Influence of itch and pain on sleep quality in atopic dermatitis and psoriasis // Acta dermato-venereologica. – 2019. – V. 99. – No 2. DOI: 10.2340/00015555-3065.
21. Shutty B.G. et al. Sleep disturbances in psoriasis // Dermatology online journal. – 2013. – V. 19. – No 1. DOI: 10.5070/D30073r324.
22. Gupta M.A. et al. Psoriasis and sleep disorders: a systematic review // Sleep medicine reviews. – 2016. – V. 29. – P. 63–75. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.09.003.
23. Halioua B. et al. Sleep disorders and psoriasis: an update // Acta dermato-venereologica. – 2022. – V. 102. – P. 1991. DOI: 10.2340/actadv.v102.1991.
24. Olivier C. et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study // Archives of dermatology. – 2010. – V. 146. – No 8. – P. 891–895. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.186.
25. Reich A. et al. Mediators of pruritus in psoriasis // Mediators of inflammation. – 2007. – V. 2007. – No 1. – P. 064727. DOI: 10.1155/2007/64727.
26. Yosipovitch G. et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis // British Journal of Dermatology. – 2000. – V. 143. – No 5. – P. 969–973. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03829.x.
27. Kaaz K. et al. Sleep quality among adult patients with chronic dermatoses // Postepy Dermatol. Alergol. – 2019. – V. 36. – No 6. – P. 659–666. DOI: 10.5114/ada.2019.84007.
28. Evers A.W.M. et al. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis // British Journal of Dermatology. – 2005. – V. 152. – No 6. – P. 1275–1281. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06565.x.
29. Irwin M.R. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective // Annual review of psychology. – 2015. – V. 66. – No 1. – P. 143–172. DOI: 10.1146/annurev-psych-010213-115205.
30. Duffin K.C. et al. Psoriatic arthritis is a strong predictor of sleep interference in patients with psoriasis // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2009. – V. 60. – No 4. – P. 604–608. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.10.059.
31. Ljosaa T.M. et al. Skin pain and skin discomfort is associated with quality of life in patients with psoriasis // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2012. – V. 26. – No 1. – P. 29–35. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04000.x.
32. Krajewska-Włodarczyk M. et al. Sleep disorders in patients with psoriatic arthritis and psoriasis // Reumatologia. –

2018. – V. 56. – No 5. – P. 301–306. DOI: 10.5114/reum.2018.79501.
33. Palominos P.E. et al. Determinants of sleep impairment in psoriatic arthritis: an observational study with 396 patients from 14 countries // Joint Bone Spine. – 2020. – V. 87. – No 5. – P. 449–454. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.03.014.
34. Duvetorp A. et al. Quality of life and contact with healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PAtient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP) // Archives of dermatological research. – 2019. – V. 311. – No 5. – P. 351–360. DOI: 10.1007/s00403-019-01906-z.
35. Li Y. et al. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study // Arthritis research & therapy. – 2012. – V. 14. – P. 1–10. DOI: 10.1186/ar4054.
36. Boehncke W.H. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences // Frontiers in immunology. – 2018. – V. 9. – P. 579. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00579.
37. Mina A. et al. Psoriasis and co-morbidity // Acta dermato-venereologica. – 2020. – V. 100. – No 3. – C. 5650. DOI: 10.2340/00015555-3387.
38. Gould C.E. et al. Association of anxiety symptom clusters with sleep quality and daytime sleepiness // The Journals of Gerontology: Series B. – 2018. – V. 73. – No 3. – P. 413–420. DOI: 10.1093/geronb/gbx020.
39. Chiu H.Y. et al. Concomitant sleep disorders significantly increase the risk of cardiovascular disease in patients with psoriasis // PloS one. – 2016. – V. 11. – No 1. – P. e0146462. DOI: 10.1371/journal.pone.0146462.
40. Владимирова И.С. и др. Эффективность терапии больных псориазом с избыточной массой тела и ожирением ингибитором интерлейкина-17 (предварительные данные) // Медицинский алфавит. – 2021. – № 27. – С. 31–36. [Vladimirova I.S. et al. Efficiency of therapy of patients with psoriasis with overweight and obesity with an interleukin 17 inhibitor (preliminary data) // Medical alphabet. – 2021. – No 27. – P. 31–36. In Russian]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-27-31-36.
41. Jensen P. et al. Psoriasis and obesity // Dermatology. – 2017. – V. 232. – No 6. – P. 633–639. DOI: 10.1159/000455840.
42. Pona A. et al. Diet and psoriasis // Dermatology online journal. – 2019. – V. 25. – No 2. – P. 13030/qt1p37435s. DOI: 10.5070/D3252042883.
43. Lamb R.C. et al. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting // British Journal of Dermatology. – 2017. – V. 176. – No 4. – P. 1028–1034. DOI: 10.1111/bjd.14833.
44. Fleming P. et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: a systematic review of observational studies and clinical trials // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2017. – V. 31. – No 5. – P. 798–807. DOI: 10.1111/jdv.13891.
45. Patel N. et al. Psoriasis, depression, and inflammatory overlap: a review //American Journal of Clinical Dermatology. – 2017. – V. 18. – No 5. – P. 613–620. DOI: 10.1007/s40257-017-0279-8.
46. 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. DOI: 10.1038/s41380-019-0471-8.
47. Norris D. et al. Biologics and dermatology life quality index (DLQI) in the Australasian psoriasis population // Journal of Dermatological Treatment. – 2017. – V. 28. – No 8. – P. 731–736. DOI: 10.1080/09546634.2017.1329501.
48. Lebwohl M. et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial // British Journal of Dermatology. – 2010. – V. 162. – No 1. – P. 137–146. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09491.x.
49. Papp K.A. et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17 – receptor antibody for psoriasis // New England Journal of Medicine. – 2012. – V. 366. – No 13. – P. 1181–1189. DOI: 10.1056/NEJMoa1109017.
50. Sticherling M. et al. Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial // British Journal of Dermatology. – 2017. – V. 177. – No 4. – P. 1024–1032. DOI: 10.1111/bjd.15707.
51. Papp K. et al. Long-term efficacy and safety of brodalumab in psoriasis through 120 weeks and after withdrawal and retreatment: subgroup analysis of a randomized phase III trial (AMAGINE-1) // British Journal of Dermatology. – 2020. – V. 183. – No 6. – P. 1037–1048. DOI: 10.1111/bjd.19132.
52. 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 // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2018. – V. 32. – No 11. – P. 1940–1949. DOI: 10.1111/jdv.15012.
53. Reich K. et al. Maintenance of response through up to 4 years of continuous guselkumab treatment of psoriasis in the VOYAGE 2 phase 3 study // American Journal of Clinical Dermatology. – 2020. – V. 21. – No 6. – P. 881–890. DOI: 10.1007/s40257-020-00555-7.
54. Aksoy H. et al. The impact of antipsoriatic treatment on serum pro-BDNF, BDNF levels, depression, anxiety scores, and quality of life // Dermatologic Therapy. – 2021. – V. 34. – No 2. – P. e14872. DOI: 10.1111/dth.14872.
55. Владимирова И.С. и др. Опыт применения гуселькумаба при псориазе и коморбидной депрессии. Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19. – № 19. – С. 82–90. [Vladimirova I.S. et al. Experience of using guselkumab in psoriasis and comorbid depression. Effective Pharmacotherapy. – 2023. – V. 19. – No 19. – P. 82–90. In Russian]. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-19-82-90.
56. Владимирова И.С. и др. Эффективность терапии ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом и показатели качества жизни больных псориазом. Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 1. – С. 18–26. [Vladimirova I.S. et al. Efficiency of therapy with the interleukin-23 inhibitor guselkumab and quality of life indicators in patients with psoriasis. Effective Pharmacotherapy. – 2024. – V. 20. – No 1. – P. 18–26. In Russian]. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-1-18-26.
57. Владимирова И.С. и др. Эффективность терапии больных псориазом с тревожностью и депрессией ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом // 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]. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-24-28-35.

DOI: 10.48612/cgma/g18a-thzm-uk5m

АСТЕНИЯ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ: АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ

М.А. Ансимов[1*], Е.И. Воронова[1, 2], А.В. Лифанова[1]

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

[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

ASTHENIA IN THE POST-COVID PERIOD: ASPECTS OF PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSTICS

M.A. Ansimov[1*], E.I. Voronova[1, 2], A.V. Lifanova[1]

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

[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[*]**E-mail:** flamber1@rambler.ru

Аннотация

Астения – распространенный симптомокомплекс у пациентов, перенесших COVID-19. Многочисленные исследования подтверждают многообразную клиническую картину, а также сложности диагностики и терапии с необходимостью мультидисциплинарного подхода. Использованы публикации англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed и российской библиографической системы «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).

Ключевые слова: астения, постковидный синдром, патогенез, распространенность, диагностика, клиника, терапия.

Abstract

Asthenia (frailty) is a common symptom complex in patients who survived COVID-19. Numerous studies have confirmed the diverse clinical picture, as well as the complexity of diagnosis and therapy what requires a multidisciplinary approach. Publications in English-language text database of medical and biological publications "PubMed" and Russian bibliographic system "Russian Scientific Citation Index" (RSCI) were used.

Keywords: asthenia, frailty, post-COVID syndrome, pathogenesis, prevalence, diagnostics, clinical picture, therapy.

Ссылка для цитирования: Ансимов М.А., Воронова Е.И, Лифанова А.В. Астения в постковидном периоде: аспекты патогенеза, клиники и диагностики. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 65–73.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, объявленная Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 г., стала испытанием для систем здравоохранения всего мира. Кроме тяжелого течения заболевания с необходимостью тщательного мультидисциплинарного подхода, было обнаружено, что период реконвалесценции осложняется новым клиническим феноменом – длительно текущим мультисистемным постковидным синдромом (ПКС) [1].

Комплексные клинические проявления ПКС часто диагностируются как мультисистемное заболевание и недооцениваются врачами как самостоятельная проблема. Ввиду флюктуирования симптомов ПКС пациенты обращаются к медицинским специалистам, в том числе к врачам психоневрологического профиля, не сразу. Поздняя диагностика и отсроченное проведение специализированной терапии приводят к утяжелению течения и ухудшению прогноза, а следовательно, к снижению качества жизни пациентов. Кроме того, опосредованно возникают психосоциальные и экономические последствия, накладывающие дополнительное бремя на бюджет системы здравоохранения [2,3].

Важной частью ПКС являются психоневрологические нарушения и в первую очередь астено-невротический симптомокомплекс, характеризующийся выраженной астенией и когнитивной дисфункцией (нарушения памяти, внимания, исполнительских функций), который может осложняться тревожно-депрессивной симптоматикой [4]. ПКС с выраженным астеническим синдромом (АС) встречается в два раза чаще, чем при других острых респираторных вирусных инфекциях, и выявляется почти у трети всех заболевших и у двух третей пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции [5].

Согласно наблюдениям в ходе прежних коронавирусных эпидемий, кроме стойких нарушений функций легких, мышечной слабости, боли, депрессии, тревоги и снижения качества жизни больных, часто описывался синдром хронической усталости (СХУ) или миалгический энцефаломиелит (МЭ) [6, 7].

Распространенность СХУ еще до пандемии COVID-19, по данным разных авторов, оценивали в пределах от 0,007 до 2,8% [8]. По данным метаанализа 34 эпидемиологических исследований, проведенных с 1996 по 2018 г. в разных странах Европы, Азии, Африки и Америки с применением для диагностики заболевания критериев CDC-1994 (критерии Фукуды), его распространенность в общей популяции составила 0,89% и была схожа во всех регионах мира [9].

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) продемонстрировала нейротропность вирусной инфекции, что проявляется поражением центральной и периферической нервных систем [10]. Многофакторность симптомокомплекса изменила представления о многообразии астенического синдрома, иммунологических, клинических и патогенетических механизмах его развития, что послужило мощным стимулом для его изучения специалистами различных дисциплин [11].

Постковидная астения

Основными проявлениями являются выраженная продолжительная физическая и интеллектуальная утомляемость, ощущение усталости, слабость, нарушения сна, утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению, а также аффективные симптомы в виде раздражительности, частой смены настроения [12–14].

Распространенность

Наиболее масштабным исследованием, посвященным изучению распространенности постковидных симптомов, является метаанализ семи исследований (47 910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет с периодом наблюдения 14–110 суток) [15]. Представленный анализ показал, что у 80% пациентов, перенесших COVID-19, после разрешения острого воспалительного заболевания появляются постинфекционные симптомы, среди которых наиболее частыми являются чувство усталости (58%), головная боль (44%), расстройства внимания (27%), выпадение волос (25%), одышка (24%). Частота выявления астении в рамках постковидного синдрома варьирует от 17,5 до 72,0% среди госпитализированных в отделения интенсивной терапии пациентов с COVID-19 [16–18].

В исследованиях, где астения была представлена ведущим симптомом в структуре симптомокомплекса COVID-19, частота ее встречаемости разнится от 39,6 до 64% [16, 18–20]. При этом следует отметить, что по данным исследований, в которых астению рассматривали как ядерный симптом постковидного синдрома, выраженность ее симптомов не коррелировала с тяжестью COVID-19 [21].

Частота выявления СХУ [22] достигает 17,5% у очно обследованных пациентов через шесть месяцев после перенесенного ковида [16]. В связи со схожестью клинических проявлений COVID-19, ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) следует принять во внимание, что по данным исследований, до 42% пациентов, перенесших SARS [23, 24] и MERS [25], демонстрировали стойкую астению вплоть до одного года после заражения.

К факторам, наиболее ассоциированным с постковидной астенией, относятся женский пол и сопутствующие заболевания: гипертония и сахарный диабет [16]. Кроме того, эпидемиологические данные о новой коронавирусной инфекции свидетельствуют о том, что у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе риск возникновения постковидной астении выше на 65% по сравнению со здоровыми [26].

Продолжительность выявления астенических жалоб, входящих в структуру астенического синдрома, в целом соответствует общим критериям течения астенического синдрома и может достигать более полугода [17]. Повышенная утомляемость и другие астенические жалобы могут сохраняться более семи месяцев после перенесенной инфекции [17].

Кодирование

В используемой в РФ Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10), существует отдельный код для описания постковидного синдрома: U09.9 – состояние после COVID-19, в структуру клинических вариантов которого включен АС (психопатологический вариант, посттравматическое стрессовое расстройство).

Однако в клинической практике также используются другие варианты кодирования, используемые при постановке диагноза постковидного астенического синдрома:

- АС после перенесенного вирусного заболевания (синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни – G93.3);
- невротическое расстройство (психастения – F48.8, неврастения – F48.0, острая реакция на стресс – F43.0);
- органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство (F06.6).

Патогенез

В многофакторном патогенезе АС традиционно рассматриваются несколько механизмов, лежащих в основе развития психоневрологической симптоматики ПКС.

Поражение ЦНС – центральное патогенетическое звено, влияющее на тяжесть течения коронавирусной инфекции [29]. Коронавирус способен проникать в ЦНС через функциональный рецептор второго типа ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-2), который содержится в эндотелии сосудистой стенки. Кроме сосудистой стенки АПФ-2 также широко экспрессируется в глиальных клетках и нейронах. При этом повреждение нейронов, вероятно, происходит путем повреждения эндотелия сосудов головного мозга или путем миграции лимфоцитов через поврежденный воспалительными медиаторами гематоэнцефалический барьер [30]. Помимо гематогенного пути вирус также может проникать в ЦНС через обонятельные нейроны и решетчатую кость. Данный механизм убедительно подтверждается развитием продолжительной аносмии [31] и приводит к нарушению лимфатического дренажа через решетчатую кость, что может вызывать отек и приводить к изменению ликвородинамического равновесия, интракраниальной гипертензии и вторичному токсическому повреждению ЦНС, которое может быть связано с нарушением работы глимфатической системы [33].

Коронавирус оказывает непосредственное воздействие на нейроны, астроциты и глиальные клетки, что может привести к развитию коронавирусного энцефалита [32]. Кроме того, высказано предположение о том, что когнитивные нарушения могут быть связаны с повреждением вирусом клеток гиппокампа [20]. С повреждением функций нейронов происходят нейромедиаторные нарушения, развивающиеся в результате нарушения функциональной активности норадренергической, дофаминергической и серотонинергической церебральных систем, что также может лежать в основе психических нарушений [67].

Коронавирусная инфекция вызывает выраженное системное воспаление и оказывает влияние на ЦНС,

в том числе в результате нарушения функции жизненно важных органов. Более того, при коронавирусной инфекции часто наблюдается развитие так называемого цитокинового шторма, обусловленного чрезмерным иммунным ответом организма на вирусную инфекцию и массивным выбросом провоспалительных интерлейкинов (ИЛ). В качестве ответной реакции происходит активация микроглии, стимуляция глутаматергической системы и повышается эксайтотоксичность. В результате такой бурной реакции происходит повреждение нейронов, изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера, что позволяет клеткам иммунной системы и свободным радикалам проникать в ЦНС, нарушая работу нейронов [34]. Данный механизм может лежать в основе развития депрессии и эпизодов острых психозов на фоне заболевания COVID-19 [26]. Выраженность психоневрологических симптомов коррелирует с уровнем С-реактивного белка и индексом иммунного воспаления (SII), демонстрирующих степень иммунного ответа на инфекционное поражение [35]. Коронавирус обнаруживается в лейкоцитах и других клетках после выздоровления, что может поддерживать хроническое воспаление и объяснять затяжной период восстановления [36]. Среди других механизмов также возможен постинфекционный аутоиммунный механизм развития психопатологической симптоматики, связанный с выработкой аутоантител к миелину и NMDA-рецепторам [37]. На клеточном уровне происходит запуск каскада патофизиологических реакций, включая изменение проницаемости ионных каналов, функции митохондрий и экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [30].

Постковидный синдром имеет хронический характер с признаками хронического воспалительного процесса слабой интенсивности, распространяющегося на глиальные клетки, и нарушением межсинаптических связей. Хроническое системное нейровоспаление слабой интенсивности приводит к поствирусной аберрантной иммунной активации с повышением содержания ИЛ и цитокинов, выработкой аутоантител к нейрорецепторам. Все эти процессы играют существенную роль в развитии астении, периодического субфебрилитета, бессонницы и когнитивных нарушений [38].

Повреждение вирусом эндотелия также является причиной цереброваскулярной патологии и дисфункции гомеостаза. Результатом такого повреждения становится развитие геморрагического нейроваскулита с некротизирующей геморрагической энцефалопатией [39].

Нарушение свертывающих систем крови, выявляемое при COVID-19, может также стать причиной гиперкоагуляции с микротромбозом сосудов головного мозга, что приводит к ишемии головного мозга [32].

Одним из основных факторов, лежащих в патогенезе развития астении в структуре постковидного синдрома, является респираторная и/или циркуляторная гипоксемия. Гипоксия – тяжелейший повреждающий фактор для клеток нервной системы (нейронов, глиальных клеток). Последствия мозговой гипоксии могут иметь достаточно устойчивый характер и определять клинические проявления в форме синдрома астении [26].

Еще одним фактором, способствующим развитию постковидных психоневрологических последствий, являются ятрогенные осложнения, возникающие вследствие массивного использования глюкокортикостероидов и ксенобиотиков, широко применяющихся для лечения коронавирусной инфекции.

Опосредованным механизмом появления психоневрологической симптоматики, в том числе астенического синдрома, может служить повреждение рецепторов АПФ-2 в эпителиальных клетках кишечника вследствие нарушения состава микробиоты, что может отрицательно повлиять на функционирование нервной системы [29].

Следует отметить и роль психических расстройств в патогенезе вирусных заболеваний, которая и в настоящее время в значительной мере недооценивается [68].

В частности, развитию постковидного астенического синдрома способствовала напряженная социальная обстановка, причиной которой становился выраженный дистресс пациентов, как связанный со страхом смерти и инвалидизации, разлукой с близкими, физическими страданиями и стигматизацией, так и с развитием депрессивных и тревожных расстройств.

Все представленные механизмы в разной степени влияют на развитие постковидного АС, что делает клиническую картину многообразной, а диагностику и стратегию терапии сложной и требующей мультидисциплинарного подхода.

Диагностика постковидного астенического синдрома

Наиболее раннее выявление АС и своевременное начало терапии могут предотвратить множественные осложнения постковидного синдрома в целом и сократить реабилитационный период в постинфекционном периоде.

Основополагающим этапом в диагностике АС является тщательное интервьюирование пациента, которое должно содержать следующие пункты: выявление физической и эмоциональной усталости; исследование когнитивных функций; оценка качества сна; детализация истории болезни, включая информацию о применяемых пациентом лекарственных средствах, которые могут быть причиной утомляемости и слабости; тщательное обследование соматического и неврологического статусов; скрининговое исследование когнитивного и психического статусов; проведение совокупности скрининговых лабораторных тестов [40].

Стоит отметить, что представленный в некоторых исследованиях большой разброс данных о распространенности постковидного АС (от 17,5 до 64%), вероятно, связан с использованием опросников, изначально не предназначенных для анализа структуры астенического синдрома в целом: опросник качества жизни (EQ-5D-3L), опросник посттравматического стрессового расстройства (PCL-5) [17].

Соответственно, для исследования структуры конкретного симптомокомплекса, в частности для диагностики астенического синдрома, необходимо использовать специализированные инструменты: Fatigue Assessment Scale (FAS), Profile of Fatigue Related Symptoms (PFRS), шкалу оценки тяжести астении Fatigue Severity Scale (FSS) и опросник для измерения степени и тяжести усталости Chalder Fatigue Scale (CFQ 11) [18, 19]. При диагностике синдрома хронической усталости (СХУ) часто используемым инструментом является шкала Fukuda [22].

На сегодняшний день используются следующие диагностические методики, отвечающие критериям надежности и валидности:

- *FAS-10 (Fatigue Assessment Scale)* – шкала-опросник для оценки усталости, состоящая из 10 вопросов, которые позволяют оценить физическую и психическую усталость [41];
- *CFQ-11 (Cognitive Failures Questionnaire)* – шкала-опросник когнитивных нарушений, предназначенная для оценки частоты повседневных ошибок в восприятии, когнитивных нарушений и памяти. Исследования астении в структуре ПКС подтвердили эффективность данного диагностического инструмента [19];
- *MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory)* – шкала для оценки общей астении, физической астении, пониженной активности, снижения мотивации и психической астении [42];
- *VAS-F (Visual Analogue Scale for Fatigue)* – визуальная аналоговая шкала усталости, по которой с помощью визуальной линии (обычно от 0 до 100) пациент может самостоятельно отметить точку, соответствующую собственному ощущению усталости [43];
- *Fatigue Severity Scale (FSS)* – шкала для оценки влияния усталости на повседневную жизнь, включая мотивацию, физическую активность, работу и социальные аспекты. Первоначально шкала была разработана и валидизирована для пациентов с рассеянным склерозом и системной красной волчанкой [44]. Также она используется в психиатрической практике для оценки пациентов с хроническим гепатитом С, болезнью Паркинсона и хронической почечной недостаточностью;
- *Шкала усталости Чалдера (CFQ) (Unidimensional Chalder's Fatigue Severity Scale)* [45] – это опросник, созданный исследовательской группой Т. Чалдера в Королевском колледже Лондона для измерения степени усталости при хронических заболеваниях. Шкала усталости активно используется в многочисленных исследованиях поведения у пациентов с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости;
- *Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI)* – методика диагностики депрессивных состояний, разработанная американским психотерапевтом Аароном Беком на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб [46];
- *Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression: HDRS)* – позволяет осуществлять количественную оценку динамики депрессивных проявлений, очень хорошо подходит для контроля эффективности лечения [47];
- *Шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS)* – широко используемый инструмент для субъективной оценки дневной сонливости. Она была разработана в 1991 г. австралийским врачом Murray Johns и используется в качестве метода оценки чрезмерной сонливости у пациентов [48, 50].

В некоторых случаях применяется клинический опросник болевого синдрома, который был разработан и предварительно валидирован для пациентов с болью в спине. Инструмент включает девять пунктов, включая картинку-схему человеческой фигуры для обозначения проблемных зон, визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) и опросник, направленный на выявление спонтанных и индуцированных симптомов [48].

В связи с частым проявлением вегетативных нарушений в структуре астенического синдрома исследователи используют опросник для выявления признаков вегетативных изменений, который был предложен отечественным неврологом А.М. Вейном для оценки состояния вегетативной нервной системы [51] и также используется при диагностике постковидного синдрома [49].

Экспертным советом Российского научного медицинского общества терапевтов и Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. академика РАН В.И. Покровского предложен ряд шкал для использования при диагностике астеноневротического синдрома [49]:

- субъективная шкала оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20) [42];
- шкала оценки тяжести усталости Chalder's (Unidimensional Chalder's Fatigue Severity Scale) [45];
- шкала оценки усталости FAS (Fatigue Assessment Scale) [41];
- клинический опросник болевого синдрома [48];
- ВАШ [43];
- вегетативная анкета [51];
- шкала сонливости Эпворта [50];
- шкалы для оценки наличия и выраженности депрессивных нарушений (шкала Бека и шкала Гамильтона) [46, 47].

Лабораторные показатели поражения нервной системы при COVID-19

Показатели крови, способные продемонстрировать степень вовлечения нервной системы в клиническую картину поражения коронавирусом, неспецифичны и могут лишь опосредованно продемонстрировать нарушения. Так, коронавирус для проникновения в клетки нервной системы экспрессирует рецептор для АПФ-2, который экспрессируется в мозге человека и напрямую влияет на функции головного мозга. Выявляется выраженное снижение числа лимфоцитов на фоне поражения ЦНС. Этот феномен может быть признаком иммуносупрессии, вызванной COVID-19 у пациентов с поражением ЦНС, особенно на фоне тяжелого течения заболевания. Продемонстрировано также повышение уровня D-димера, что может быть причиной распространенности цереброваскулярной патологии при тяжелом течении.

Оценивать прямое повреждающее действие вируса можно с учетом того, что АПФ-2 преимущественно экспрессируется глиальными клетками, нейронами, но также и в скелетной мускулатуре. Следовательно, отмечается высокая распространенность мышечных симптомов. В связи с повреждением скелетно-мышечной мускулатуры может быть зафиксировано повышение уровня креатинфосфокиназы. У пациентов этой группы выявлено более выраженное повышение содержания креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, в отличие от больных без указанных симптомов. Подобные изменения могут быть связаны с наличием АПФ-2 и в скелетной мускулатуре [52].

Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов, который может быть зафиксирован в сыворотке крови, является результатом патологического аутоиммунного ответа при поликлональной стимуляции иммунной системы, вызванного действием виру-

са. В острой стадии этот процесс (цитокиновый шторм) может приобрести гиперактивный характер.

Цитокиновый шторм относится к самым опасным осложнениям COVID-19. Отличительной чертой является неконтролируемый иммунный ответ, включающий постоянную активацию лимфоцитов и макрофагов, а также массивный синтез цитокинов, а именно ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1β, ИЛ-18, фактора некроза опухоли α [53].

В качестве признаков воспалительного повреждения можно выделить нарастание уровней лактатдегидрогеназы, ферритина, С-реактивного белка. Выраженность когнитивных нарушений напрямую коррелирует с тяжестью заболевания, уровнем гипоксемии и повышенной концентрацией D-димера в остром периоде, а также с резидуальной легочной недостаточностью, уровнем С-реактивного белка. Для выявления признаков повреждения нервной системы также используют показатели BDNF и белка S-100 [54].

Одним из методов обнаружения и определения значимости иммунных биомаркеров в контексте развития АС является оригинальная медицинская технология «Нейро-иммуно-тест», разработанная в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Во время исследований было показано, что различные маркеры воспаления, определяемые в крови пациентов, могут использоваться для оценки уровня воспаления в мозге, а также оценки остроты и тяжести состояния и для определения вероятностного прогноза дальнейшей траектории заболевания.

Основными показателями, входящими в технологию «Нейро-иммуно-тест», являются:

- энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ);
- функциональная активность α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ);
- уровень аутоантител к астроцитарному белку S100B и основному белку миелину [55].

Отягощение патологического процесса в головном мозге вследствие различных патологических состояний – от аффективных психозов к шизоаффективным психозам и далее к шизофрении – сопровождается нарастанием уровня активации иммунной системы. В крови пациентов наблюдается увеличение активности ЛЭ и α1-ПИ от умеренного до значительного по сравнению с контрольными значениями, а также повышение уровня аутоантител к нейроантигенам. Появление в крови аутоантител к белкам нервной ткани сопровождает преимущественно необратимые патологические процессы в нервной ткани головного мозга, наиболее характерные для тяжелых форм психических заболеваний.

Особый интерес представляет иммунофенотип с низкой активностью ЛЭ. Показатель ЛЭ в пределах контрольного диапазона или выходящий за его нижнюю границу сочетается со значительным повышением активности α1-ПИ и уровня других маркеров воспаления (ИЛ-6, С-реактивного белка и др.), а в ряде случаев сопровождается также повышением уровня аутоантител. Такой профиль иммунных маркеров отражает развитие астении при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра.

Методика «Нейро-иммуно-тест» позволяет оценить в сыворотке крови пациентов активность воспалительных маркеров – ЛЭ и острофазного белка α1-ПИ [55]. «Нейро-иммуно-тест» позволяет решить исследовательские и диагностические задачи, включая раннюю диагностику, мониторинг, прогноз и эффективность терапии.

Нейровизуализация

Наиболее типичными радиологическими признаками являются множественные симметричные очаги поражения таламической области. Также нередко поражаются ствол мозга, белое вещество и мозжечок. При КТ очаги выглядят гиподенсивными и характеризуются повышением сигнала магнитно-резонансной томографии (МРТ) в последовательностях Т2 и FLAIR и наличием внутренних геморрагий, возможно кольцевидное контрастирование очагов [39]. Вероятной патоморфологической причиной поражения является сочетание некротического процесса и демиелинизации. Повышенная плотность белого вещества мозга при проведении МРТ положительно коррелирует и с постановкой диагноза депрессии или посттравматического стрессового расстройства в постковидный период [57]. Белое вещество мозга особенно чувствительно к ишемическим последствиям COVID-19 и его повреждение быстро отражается на когнитивных функциях [58].

Терапия постковидной астении

Поскольку механизмы постковидной астении и когнитивных нарушений до конца не ясны и специфические подходы к лечению таких больных и их реабилитации находятся на стадии формирования, интерес представляют результаты исследований о применении комплексов физиотерапевтических мероприятий, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, массажа, виртуальной реальности [59, 60]. Немаловажный фактор в лечении постковидного астенического синдрома – терапия хронических сопутствующих заболеваний и других сопутствующих болезней.

Дифференциальная диагностика

При многообразии повреждающих факторов и большом количестве маркеров астенического синдрома не существует специфического алгоритма для дифференциальной диагностики постковидного АС и других форм астении, встречающихся в структуре различных нозологий.

Как отмечено в Консенсусе по диагностике, обеспечению медицинской помощи и уходу за пациентами с МЭ/СХУ Европейской группы экспертов по МЭ/СХУ (EUROMENE, 2021), перечень заболеваний и состояний, при которых астения является одним из основных клинических синдромов, чрезвычайно обширен, что может затруднять дифференциальную диагностику [56].

В таблице 1 приведены нозологии, представленные в Консенсусных рекомендациях по основам диагностики и терапии МЭ/СХУ коалиции клиницистов-экспертов по МЭ/СХУ США (US ME/ CFS Clinician Coalition, 2021) [27] и Консенсусом по диагностике, обеспечению медицинской помощи и уходу за пациентами с МЭ/СХУ Европейской группы экспертов по МЭ/СХУ (EUROMENE, 2021), наиболее часто сопровождающиеся астеническим синдромом [56].

Астенический синдром при ХОБЛ

При данном заболевании астенический синдром встречается особенно часто. АС при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуется быстрой утомляемостью, снижением физической выносливости и психоэмоциональной лабильностью, что существенно

Таблица 1.

Заболевания, наиболее часто сопровождающиеся астеническим синдромом

Эндокринные заболевания	Ревматологические заболевания	Неврологические заболевания
Первичная надпочечниковая недостаточность, гиперкортицизм, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет, гиперпаратиреоз	Системная красная волчанка, ревматологический артрит, псориатический артрит, полимиозит, ревматическая полимиалгия, синдром Шегрена	Рассеянный склероз, миастения, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, другие нейродегенеративные заболевания, дефицит витамина B_{12}, последствия черепно-мозговой травмы, последствия перенесенного инсульта, стеноз позвоночного канала и др.
Инфекционные болезни	**Первичные расстройства психики**	**Заболевания, связанные с воздействием токсичных веществ**
Вирус иммунодефицита человека, клещевой боррелиоз и другие переносимые клещами болезни, гепатиты B и C, туберкулез, лямблиоз, Ку-лихорадка, сифилис, инфекция, вызванная парвовирусом B19, другие хронические инфекционные заболевания	Шизофрения, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, анорексия, булимия, аутизм	Злоупотребление психоактивными веществами, в т.ч. алкоголем, воздействие тяжелых металлов (например, свинец, ртуть), плесени, микотоксины
Сердечно-сосудистые заболевания	**Заболевания дыхательной системы**	**Прочие**
Ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, легочная гипертензия, клапанная болезнь сердца, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность	Хроническая обструктивная болезнь легких степени III–IV, бронхиальная астма и другие заболевания легких – в случае тяжелых форм, саркоидоз	Онкологические заболевания, синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром), ожирение с индексом массы тела > 40 кг/м^2, хроническая почечная недостаточность

отражается на качестве жизни пациентов. Механизмы развития АС при ХОБЛ включают ряд причин: хроническая гипоксия, системное воспаление, дисбаланс между про- и антиоксидантными системами [61]. АС связана с повышенным риском обострений ХОБЛ – до 69% пациентов с ХОБЛ имеют в своем анамнезе АС, что подчеркивает важность ранней диагностики и комплексного подхода к лечению этого состояния.

АС при туберкулезе

АС у пациентов с туберкулезом может быть вызван комбинацией факторов, включая прямое воздействие микобактерий, системное воспаление, а также нутритивные и психоэмоциональные нарушения. У пациентов с туберкулезом астения часто ассоциируется с длительным курсом антибиотикотерапии, необходимостью соблюдения постельного режима и социальной изоляцией во время лечения [62]. Ведущими психиатрическими проявлениями у пациентов с туберкулезом являются не тревожное расстройство и депрессия, а АС (до 72%).

АС при саркоидозе

Астения у пациентов с саркоидозом может быть вызвана как непосредственным воздействием самого заболевания, а именно нарастающей гипоксией, так и побочными эффектами применяемых лекарственных средств, в особенности кортикостероидов. Механизмы развития астении у пациентов с саркоидозом могут включать: хроническое воспаление вследствие самой патологии, ухудшение обмена веществ и эндокринные нарушения, вызванные как самим заболеванием, так и его лечением. До 69% пациентов с саркоидозом имеют признаки АС во время заболевания, что имеет существенное влияние на качество жизни, а также резкое снижение активности [63].

АС при онкологических заболеваниях

Астения – наиболее часто наблюдаемый у онкологических пациентов феномен и, по данным Fabi и соавт. (2020), выявляется у 93% пациентов [64]. АС часто является следствием как самого онкологического заболевания, так и его лечения, включая химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое вмешательство. АС у онкологических больных связан с метаболическими изменениями, анемией и психопатологическими факторами, такими как депрессия или тревожное расстройство. Особенно значимым является воздействие противоопухолевой терапии, которая может усиливать симптомы астенического синдрома вследствие цитотоксичности и подавления кроветворения.

Старческая астения

В качестве важного направления в изучении структуры и патофизиологических механизмов АС необходимо отдельно выделить старческую астению. Распространенность основного гериатрического синдрома – старческой астении – среди людей 65 лет и старше составляет 17%, или примерно 120 млн человек во всем мире [65]. Нехватка социальной помощи, появление излишних стрессовых факторов на фоне обязательного коморбидного фона у людей старшего возраста приводит к развитию старческого астенического синдрома [66].

Заключение

Ограниченные знания клиницистов об астеническом синдроме, в том числе среди врачей первичного звена, которые обеспечивают первый контакт населения с системой здравоохранения, приводят к тому, что заболевание часто остается недиагностированным и пациент не получает медицинской помощи в течение длительного периода [3]. В ожидании постановки диагноза больные часто сталкиваются с трудностями при получении социальной помощи, их потребности не полностью осознаются врачами, членами семьи, работодателями. Тем не менее в некоторых случаях пациенты подвергаются избыточному обследованию с применением лабораторных и инструментальных методов, что сопряжено с неизбежными рисками и ненужными затратами для отдельных лиц и государства в целом [49].

Соответственно, необходимы инструменты, учитывающие сложный многофакторный механизм патогенеза АС, обеспечивающие дифференциальный подход к своевременной диагностике, лечению и реабилитации пациентов.

Литература

1. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID // The Lancet Respiratory medicine. – 2021. – V. 9. – No 2. – P. 129. DOI: 10.1016/ S2213-2600(21)00031-X.
2. Trautmann S. et al. The economic costs of mental disorders: do our societies react appropriately to the burden of mental disorders? // EMBO reports. – 2016. – V. 17. – No 9. – P. 1245–1249. DOI: 10.15252/embr.201642951.
3. Mosolov S.N. Problems of mental health in the situation of COVID-19 pandemic // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2020. – V. 120. – No 5. – P. 7–15. DOI: 10.17116/jnevro20201200517.
4. Kamchatnov P.R. et al. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection // Russian Medical Inquiry. – 2021. – V. 5. – No 10. – P. 636–641. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641.
5. Medvedev V.E. et al. Astenic disorders within the framework of post-covid syndrome. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2021. – V. 121. – No 4. – P. 152–158. DOI: 10.17116/jnevro2021121041152.
6. Cheng S.K.W. et al. Psychological distress and negative appraisals in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) // Psychological medicine. – 2004. – V. 34. – No 7. – P. 1187–1195. DOI: 10.1017/S0033291704002272.
7. Komaroff A.L. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a real illness // Annals of Internal Medicine. – 2015. – V. 162. – No 12. – P. 871–872. DOI: 10.7326/M15-0647.
8. Павлов А.Д. Стресс и болезни адаптации. М.: Практическая медицина. – 2012. – 297 с. [Pavlov A.D. Stress and diseases of adaptation. – Moscow: Practical medicine. – 2012. – 297 p. In Russian].
9. Ahn Y.C. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) // Journal of Translational Medicine. – 2020. – V. 18. – P. 1. DOI: 10.1186/s12967-020-02269-0.
10. O'Connor C., Joffe H. Intercoder reliability in qualitative research: debates and practical guidelines // International journal of qualitative methods. – 2020. – T. 19. – C. 1609406919899220. DOI: 10.1177/1609406919899220
11. Ortelli P. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom // Journal of the Neurological Sciences. – 2021. – V. 420. – P. 117271. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117271R.
12. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – P. 2–23. [Mosolov S.N. Long-term medical disorders after acute coronavirus infection SARS-CoV-2 // Modern therapy of medical disorders. – 2021. – No 3. – P. 2–23. In Russian]. DOI: 10.1007/s11055-023-01369-w.
13. Кудрявцева Н.А. и др. Особенности течения COVID-19 у госпитализированных больных // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 1. – С. 25–32. [Kudryavtseva N.A. et al. Features of the course of COVID-19 in hospitalized patients // Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. – 2023. – No 1. – P. 25–32. In Russian]. DOI: 10.48612/cgma/bfu5-humt-m6dv.
14. Крыжановский С.М. и др. Гетерогенность астенического синдрома у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 2. – С. 12–20. [Kryzhanovsky S.M. et al. Heterogeneity of asthenic syndrome in patients who have survived coronavirus infection // Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. – 2022. – No 2. – P. 12–20. In Russian]. DOI: 10.26269/w0f1-gm94.
15. Lopez-Leon S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Scientific Reports. – 2021. – V. 11. – No 1. – P. 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
16. Simani L. et al. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19 // Journal of Neurovirology. – 2021. – V. 27. – No 1. – P. 154–159. DOI: 10.1007/s13365-021-00949-1.
17. Davis H.E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // EClinicalMedicine. – 2021. – V. 38. – 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
18. Halpin S.J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation // Journal of Medical Virology. – 2021. – V. 93. – No 2. – P. 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368.
19. Townsend L. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // PloS one. – 2020. – V. 15. – No 11. – P. e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784. eCollection 2020.
20. Raman B. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge // EClinicalMedicine. – 2021. – V. 31. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.
21. Pavli A. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals // Archives of Medical Research. – 2021. – V. 52. – No 6. – P. 575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
22. Fukuda K. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study // Annals of Internal Medicine. – 1994. – V. 121. – No 12. – P. 953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
23. Tansey C.M. et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome // Archives of internal medicine. – 2007. – V. 167. – No 12. – P. 1312–1320. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1312.

24. Крыжановский С.М. и др. Неврологические осложнения КОВИД-19: клиника и тактика ведения пациентов. – М.: «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – 2022. – 80 с. [Kryzhanovsky S.M. et al. Neurological complications of COVID-19: clinical features and tactics of patient management. – Moscow: Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation. – 2022. – 80 p. In Russian]. DOI: 10.26269/x8tt-th11.
25. Rogers J.P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // The Lancet Psychiatry. – 2020. – V. 7. – No 7. – P. 611–627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
26. Taquet M. et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA // The Lancet Psychiatry. – 2021. – V. 8. – No 2. – P. 130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
27. Bateman L. et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: essentials of diagnosis and management // Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier. – 2021. – V. 96. – No 11. – P. 2861–2878. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.07.004.
28. Хасанова Д.Р. и др. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 93–98. [Khasanova D.R. et al. Post-COVID syndrome: a review of knowledge about pathogenesis, neuropsychiatric manifestations and treatment prospects // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2021. – V. 13. – No 3. – P. 93–98. In Russian]. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
29. Troyer E.A. et al. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms // Brain, Behavior, and Immunity. – 2020. – V. 87. – P. 34–39. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
30. Алексеева Н.Т. и др. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19 // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 72–85. [Alekseeva N.T. et al. Molecular and cellular mechanisms of damage to the central nervous system in COVID-19 // Journal of Anatomy and Histopathology. – 2020. – V. 9. – No 3. – P. 72–85. In Russian]. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-72-85.
31. Augustin M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study // The Lancet Regional Health–Europe. – 2021. – V. 6. – 100122. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
32. Filatov A. et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy // Cureus. – 2020. – V. 12. – No 3. – e7352.
33. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? //Medical Hypotheses. – 2021. – V. 146. – P. 110469. DOI: 10.33588/rn.7009.2020179.
34. Kreye J. et al. Do cross-reactive antibodies cause neuropathology in COVID-19? // Nature Reviews Immunology. – 2020. – V. 20. – No 11. – P. 645–646. DOI: 10.1038/s41577-020-00458-y.
35. Mazza M.G. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors // Brain, Behavior, and Immunity. – 2020. – V. 89. – P. 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
36. Desforges M. et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? // Viruses. – 2019. – V. 12. – No 1. – P. 14. DOI: 10.3390/v12010014.
37. Panariello A. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: a case report // Brain, Behavior, and Immunity. – 2020. – V. 87. – P. 179. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.054.
38. Bansal A.S. et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection // Brain, Behavior, and Immunity. – 2012. – V. 26. – No 1. – P. 24–31. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.06.016.
39. Poyiadji N. et al. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features // Radiology. – 2020. – V. 296. – No 2. – P. E119–E120. DOI: 10.1148/radiol.2020201187.
40. Рябкова В.А. и др. Современные представления о синдроме хронической усталости: диагностика и дифференциальный диагноз с другими вариантами астенического синдрома // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2024. – № 2. – С. 42–50. [Ryabkova V.A. Modern concepts of chronic fatigue syndrome: diagnosis and differential diagnosis with other variants of asthenic syndrome. New St Petersburg Med. Rec. – 2024. – No 2. – P. 42–50. In Russian]. DOI: 10.24884/1609-2201-2024-103-2-42-50.
41. Michielsen H.J. et al. Examination of the dimensionality of fatigue // European Journal of Psychological Assessment. – 2004. – V. 20. – No 1. – P. 39–48. DOI: 10.1027//1015-5759.20.1.39.
42. Smets E.M.A. et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // Journal of Psychosomatic Research. – 1995. – V. 39. – No 3. – P. 315–325. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-O.
43. Lee K.A. et al. Validity and reliability of a scale to assess fatigue // Psychiatry Research. – 1991. – V. 36. – No 3. – P. 291–298. DOI: 10.1016/0165-1781(91)90027-M.
44. Krupp L.B. et al. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus // Archives of Neurology. – 1989. – V. 46. – No 10. – P. 1121–1123. DOI: 10.1001/archneur.1989.00520460115022.
45. Chalder T. et al. Development of a fatigue scale // Journal of Psychosomatic Research. – 1993. – V. 37. – No 2. – P. 147–153. DOI: 10.1016/0022-3999(93)90081-P.
46. Beck A.T. et al. Psychometric properties of the beck depression inventory: twenty-five years of evaluation // Clinical Psychology Review. –

1988. – V. 8. – No 1. – P. 77–100. DOI: 10.1016/0272-7358(88)90050-5.
47. Hamilton M. A rating scale for depression // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 1960. – V. 23. – No 1. – P. 56. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
48. Freynhagen R. et al. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain // Current Medical Research and Opinion. – 2006. – V. 22. – No 10. – P. 1911–1920. DOI: 10.1185/030079906X132488.
49. Петров К.В. и др. Вегетативная дисфункция у пациентов, перенесших COVID-19: обзор // Вестник восстановительной медицины. – 2025. – Т. 24. – № 1. – С. 103–111. [Petrov K.V. et al. Autonomic dysfunction in long COVID patients: a review // Bulletin of Rehabilitation Medicine. – 2025. – V. 24. – No 1. – P. 103–111. In Russian]. DOI: 10.38025/2078-1962-2025-24-1-103-111.
50. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // Sleep. – 1991. – V. 14. – No 6. – P. 540–545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
51. Вейн А.М. и др. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. – М.: МИА. – 2000. – Т. 752. [Wayne A.M. et al. Vegetative disorders: clinical features, treatment, diagnostics. – M.: MIA. – 2000. – V. 752. In Russian].
52. Jacob S. et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic // Journal of the Neurological Sciences. – 2020. – V. 412. – 116803. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116803
53. Tkachenko O.Y. et al. Prognostic value of cytokines in COVID-19 associated pneumonia // HERALD of North-Western State Medical University named after II Mechnikov. – 2021. – V. 13. – No 1. – P. 59–69. DOI: 10.17816/mechnikov61610.
54. Белопасов В.В. и др. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 60–80. [Belopasov V.V. et al. The nervous system damage in COVID-19 patients // International Journal of Clinical Practice. – 2020. – V. 11. – No 2. – P. 60–80. In Russian]. DOI: 10.17816/clinpract34851
55. Клюшник Т.П. и др. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»). – 2016. [Klyushnik T.P. et al. Laboratory diagnostics in monitoring patients with endogenous psychoses ("Neuro-immuno-test"). – 2016. In Russian].
56. Nacul L. et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): expert consensus on the diagnosis, service provision, and care of people with ME/CFS in Europe // Medicina. – 2021. – V. 57. – No 5. – P. 510. DOI: 10.3390/medicina57050510.
57. Egbert A.R. et al. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: a rapid systematic review // Brain, Behavior, and Immunity. – 2020. – V. 89. – P. 543–554. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.014.
58. Miners S. et al. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term // Alzheimer's Research & Therapy. – 2020. – V. 12. – No 1. – P. 170. DOI: 10.1186/s13195-020-00744-w.
59. Humphreys H. et al. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study // BMJ Open. – 2021. – V. 11. – No 3. – P. e047632. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047632.
60. Вознюк И.А. и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 8. – С. 147–152. [Voznyuk I.A. et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive impairment in cerebrovascular pathology // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2021. – V. 121. – No 8. – P. 147–152. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro2021121081147.
61. Вознюк И.А. и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2021. – № 1. – С. 254–263. [Voznyuk I.A. et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive impairment in cerebrovascular pathology // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2021. – No 1. – P. 254–263. In Russian]. DOI: 0.17116/jnevro2021121081147.
62. Yang T.Y. et al. How mycobacterium tuberculosis infection could lead to the increasing risks of chronic fatigue syndrome and the potential immunological effects: a population-based retrospective cohort study // Journal of Translational Medicine. – 2022. – V. 20. – No 1. – P. 99. DOI: 10.1186/s12967-022-03301-1.
63. Bloem A.E.M. et al. Severe fatigue is highly prevalent in patients with IPF or sarcoidosis // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – V. 9. – No 4. – P. 1178. DOI: 10.3390/jcm9041178.
64. Fabi A. et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. Ann. Oncol. – 2020. – V. 31. – No 6. – P. 713–723. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.016
65. Fried L.P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2001. – V. 56. – No 3. – P. M146–M157. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146.
66. Chen X. et al. Frailty syndrome: an overview // Clinical Interventions in Aging. – 2014. – P. 433–441. DOI: 10.2147/CIA.S45300.
67. Samushiya M.A. et al. Mental disorders associated with acute COVID-19: clinical picture, therapy approaches // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2023. – T. 123. – No 4 (2). – C. 52–59. DOI: 10.17116/jnevro202312304252.
68. Самушия М.А. и др. Нейропсихические расстройства в период COVID-19 пандемии. Клиническая лекция // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 1. – С. 72–81. [Samushia M.A. et al. Neuropsychiatric disorders during the COVID-19 pandemic. Clinical lecture // Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. – 2021. – No 1. – P. 72–81. In Russian]. DOI: 10.26269/kefz-jw47.

DOI: 10.48612/cgma/7p9k-z78v-f1pz

МЕСТО И РОЛЬ ИНГИБИТОРА ЯНУС-КИНАЗЫ ТОФАЦИТИНИБА В ТЕРАПИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Л.А. Новикова[1], Е.В. Донцова[1*], И.И. Иванова[2], А.Ю. Кураносов[1], Л.Н. Борзунова[1], А.А. Бахметьев[1], Л.В. Терентьева[3], А.Н. Проценко[3], С.М. Аркатова[1], А.В. Карпишин[1]

[1] ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

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

[3] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

THE PLACE AND ROLE OF JANUS KINASE INHIBITOR TOFACITINIB IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

L.A. Novikova[1], E.V. Dontsova[1*], I.I. Ivanova[2], A.Yu. Kuranosov[1], L.N. Borzunova[1], A.A. Baxmet`ev[1], L.V. Terentyeva[3], A.N. Protsenko[3], S.M. Arkatova[1], A.V. Karpishin[1]

[1] Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

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

[3] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

***E-mail:** ledn89@mail.ru

Аннотация

Псориатический артрит (ПсА) развивается у 20% больных псориазом и может быстро прогрессировать и вызывать необратимое повреждение суставов и инвалидизацию. Тофацитиниб (ТОФА) стал первым ингибитором янус-киназ (JAK), зарегистрированным для лечения бляшечного псориаза и ПсА. Анализ рандомизированных клинических исследований с участием в общей сложности 1393 пациентов показал, что ТОФА оказывает положительное влияние на устранение кожных и суставных симптомов, а также улучшает качество жизни пациентов с хроническим бляшечным псориазом и ПсА. ТОФА может быть эффективен для лечения не только аксиальных и периферических артритов, но и энтезитов и проявлений дактилитов при ПсА. Оптимальным режимом лечения является назначение 5 мг ТОФА два раза в день в течение 12 недель. Постмаркетинговое наблюдение позволило накопить данные о безопасности применения ТОФА в течение девяти лет у пациентов с ПсА и ревматоидным артритом. В реальной клинической практике показана высокая эффективность ТОФА в отношении всех клинических проявлений ПсА у большинства пациентов с активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующую терапию системными базисными противовоспалительными препаратами и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Наряду со сходным с ГИБП-профилем эффективности и безопасности преимуществами ТОФА являются пероральная форма и отсутствие иммуногенности.

Ключевые слова: псориатический артрит, янус-киназа, тофацитиниб.

Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) is met in 20% of patients with psoriasis and can progress rapidly, causing irreversible joint damage and disability. Tofacitinib (TOFA) was the first Janus kinase (JAK) inhibitor approved for the treatment of plaque psoriasis and PsA. Findings obtained in randomized clinical trials (RCTs) with the total number of patients equal to 1393 have demonstrated that TOFA has a positive effect at eliminating skin and joint symptoms, as well as at improving the quality of life of patients with chronic plaque psoriasis and PsA. TOFA may be effective for the treatment of not only axial and peripheral arthritis, but also for enthesitis and dactylitis manifestations in PsA. The optimal treatment regimen is 5 mg of TOFA twice daily for 12 weeks. Postmarketing surveillance allowed us to accumulate the safety data on TOFA application over 9 years in patients with PsA and rheumatoid arthritis. In the real clinical practice, TOFA has demonstrated a high clinical effectiveness for all clinical manifestations of PsA in the majority of patients with active PsA and insufficient response to previous therapy with systemic disease-modifying antirheumatic drugs and/or genetically engineered biological drugs (GEBD). Along with the TOFA profile of efficacy and safety similar to GIBPs, other TOFA advantages include its oral form and lack of immunogenicity.

Keywords: psoriatic arthritis, janus kinase, tofacitinib.

Ссылка для цитирования: Новикова Л.А., Донцова Е.В., Иванова И.И., Кураносов А.Ю., Борзунова Л.Н., Бахметьев А.А., Терентьева Л.В., Проценко А.Н., Аркатова С.М., Карпишин А.В. Место и роль ингибитора янус-киназы тофацитиниба в терапии псориатического артрита. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 74–78.

Псориаз относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний кожи, распространенность которого среди населения составляет от 1 до 2% [1]. Псориаз представляет собой хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание кожи, характеризующееся эритематозными и чешуйчатыми бляшками, которое также часто поражает кожу головы и ногти. Важной особенностью псориаза является то, что нередко кожный патологический процесс

сопровождается поражением суставов. По некоторым данным, до 27% пациентов с псориазом, наблюдаемых дерматологами, имеют недиагностированный псориатический артрит (ПсА) [2].

ПсА (другое название – псориаз артропатический) представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое может наблюдаться у больных с псориазом [3]. В большинстве случаев кожные проявления псориаза предшествуют артриту, однако в 10% случаев поражение суставов может манифестировать раньше манифестации дерматоза [4]. Распространенность ПсА среди населения в целом колеблется от 0,1 до 1% [5]. Поражение суставов выявляется у 19.7% больных псориазом в целом и у 24.6% – с умеренной и высокой тяжестью кожного процесса [6].

Этиология ПсА до сих пор не установлена. Имеются убедительные данные о роли наследственного фактора, так как более 40% больных ПсА имеют ближайших родственников, страдающих этим заболеванием [3]. Патогенез ПсА все еще далек от ясности из-за гетерогенности заболевания и патогенетических путей, связанных с ним, различных клинических проявлений, вариабельного прогрессирования и различных реакций на лечение. Генетическая предрасположенность в сочетании с факторами окружающей среды, такими как инфекции, дисбактериоз, ожирение, курение, действуя как триггеры, могут привести к активации врожденной иммунной системы и ускорить развитие заболевания.

За прошедшие полвека наблюдается существенный прогресс в понимании патофизиологических механизмов развития псориаза и ПсА – от узкоспециальной концепции эпидермального дерматоза до раскрытия сложных взаимодействий между кератиноцитами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами, нейтрофилами и тучными клетками [7]. В настоящее время псориаз и псориатический артрит считают Т-клеточно-опосредованными заболеваниями, при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующими гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов – таких, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а), интерлейкины (ИЛ) 1, 1β, 6, 12, 17, 23 и ряд хемокинов [8].

Симптомы ПсА обычно проявляются у людей среднего возраста. Однако до 25% пациентов могут иметь позднее начало заболевания. Пациенты с поздними проявлениями, как правило, мужского пола, с более длительным течением псориаза, ожирением и наличием HLA-Cw6 [9].

Классическими клиническими проявлениями ПсА считаются асимметричный моноолигоартрит с вовлечением коленных, лучезапястных, голеностопных, локтевых, а также межфаланговых суставов кистей и стоп, который отмечается у большинства (до 70%) пациентов [3].

Раннее выявление и лечение ПсА критически важны для улучшения долгосрочных результатов лечения пациентов, поскольку заболевание может быстро прогрессировать и вызывать необратимое повреждение суставов и инвалидизацию. В частности, задержка с диагностикой и лечением более чем на шесть месяцев способствует возникновению эрозий суставных поверхностей и ухудшению их функционального состояния [10]. При раннем выявлении ПсА начало лечения таргетными препаратами может значительно улучшить признаки и симптомы ПсА и предотвратить прогрессирование рентгенологических изменений.

На современном этапе развития медицины идет активный поиск принципиально новых подходов к терапии в рамках стратегии Всемирной организации здравоохранения Treat To Target (лечение до достижения цели), получивших в связи с этим общее название «таргетная терапия», прицельно воздействующих на ключевые звенья патогенетической цепи патологического процесса [11].

Раскрытие гетерогенных патогенетических механизмов ПсА позволило разработать и внедрить в практику новые терапевтические подходы, основанные на применении биологических и низкомолекулярных препаратов, способных сдерживать прогрессирование поражения костно-суставных тканей и повышать качество жизни пациентов. Весьма успешными оказались препараты из группы ингибиторов ФНО-α, ИЛ-23/17 и ряд других.

Эффективность и безопасность применения в клинической практике таргетных лекарственных препаратов, несмотря на сравнительно недавнее их появление, довольно подробно изучены в ряде исследований [12–15]. Однако, несмотря на очевидные успехи в достижении контроля над заболеванием и/или симптомами, до 40% пациентов демонстрируют лишь частичный ответ на лечение либо его отсутствие [4].

Достижения в области изучения патогенеза ПсА позволили выявить несколько вариантов воспалительных процессов, вызываемых цитокинами, на которые успешно воздействуют специфические ингибиторы. Современные подходы к лечению ПсА предусматривают использование традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов, модифицирующих течение болезни, в качестве средств первой линии, за которыми следуют антиметаболиты, селективные иммунодепрессанты, биологическая терапия [3]. Недавнее открытие ключевой роли, которую играет система ИЛ-23/ИЛ-17 при ПсА, привело к разработке новых таргетных методов лечения псориатической болезни, основанных на целенаправленном применении синтетических ингибиторов янус-киназы (JAK) [16]. Ингибирование JAK может подавлять/ослаблять сигнальные эффекты множества цитокинов и факторов роста на клетки-мишени.

В представленном обзоре рассматривается роль нового класса лекарств – ингибиторов JAK при лечении ПсА и вероятное место данных препаратов в иерархии методов лечения.

Как известно, иммунные реакции координируются и регулируются растворимыми медиаторами, наиболее важными из которых являются цитокины. Значительная часть этих цитокинов транслирует свое влияние на иммунную систему и поведение клеток тканей с помощью JAK-сигнального преобразователя и активатора транскрипционного сигнального пути (STAT). JAK – это ферменты, которые обеспечивают функцию включения/выключения сигнала, передаваемого цитокином. Благодаря этой функции JAK были определены в качестве терапевтических мишеней для контроля сверхактивных иммунных реакций [8]. Ингибиторы JAK оказывают действие на внутриклеточную систему JAK/STAT, которая включает в себя янус-киназы (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин-киназу 2), белок-трансдуктор и активатор транскрипции (STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription) [17].

Важным отличием ингибиторов JAK от биологических препаратов является то, что они не обладают иммуногенностью, то есть не вызывают образование антител, которые могут нейтрализовать активность белковых молекул и снизить эффективность лечения, а также то, что они могут назначаться перорально [14].

Тофацитиниб (ТОФА) является преимущественно ингибитором JAK1/3, но при более высоких дозах может оказывать некоторое влияние и на JAK2 [16]. Наиболее важным эффектом ингибирования JAK1/JAK3 в отношении цитокиновой сети является снижение передачи сигналов интерферонами – членами семейства ИЛ-10, включая ИЛ-22, и всеми общими цитокиновыми рецепторами семейства гамма-цепей цитокинов. Это семейство включает ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21.

ТОФА – пероральный препарат, который может регулировать иммунный ответ путем обратимого ингибирования активности янус-ассоциированных киназ (JAK) 1 и 3. Белок-трансдуктор сигнала и активатор транскрипции (STAT), субстрат JAK, подвергается димеризации после фосфорилирования JAK, а затем попадает в ядро, чтобы регулировать экспрессию связанных генов. Путь JAK-STAT участвует в таких процессах, как иммунитет, гибель клеток и образование опухолей. Как ингибитор JAK, ТОФА был впервые одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в ноябре 2012 г. для лечения ревматоидного артрита [18]. Затем ТОФА стал первым ингибитором JAK, зарегистрированным для лечения бляшечного псориаза и ПсА. Впоследствии было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для изучения эффектов ТОФА при лечении пациентов с бляшечным псориазом или псориатическим артритом.

В 2017 г. были опубликованы результаты двух РКИ, в которых оценивали применение ТОФА у пациентов с ПсА. Исследование OPAL Broaden [19] представляло собой 12-месячное двойное слепое активное и плацебо-контролируемое исследование третьей фазы, в ходе которого пациентам случайным образом назначали либо ТОФА по 5 мг или 10 мг два раза в день, либо адалимумаб по 40 мг подкожно раз в две недели, либо плацебо с последующим слепым переходом на ТОФА в дозе 5 мг или 10 мг дважды в день в течение трех месяцев. В этом исследовании были отобраны пациенты, ранее имевшие неудовлетворительную реакцию на синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Первичной конечной точкой был процент пациентов, достигших на третьем месяце по крайней мере 20% улучшения по количеству болезненных (n = 68) или опухших (n = 66) суставов, снижения уровня С-реактивного белка и положительного изменения в оценке артрита по мнению пациента и врача, измеренной по визуальной аналоговой шкале в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR20). Пациенты, получавшие лечение ТОФА, имели через три месяца лучший ACR20 ответ при дозе как 5 мг (50%), так и 10 мг (61%) по сравнению с группой плацебо (30%). Через 12 месяцев у 91–98% пациентов, принимавших ТОФА в обеих дозах, не обнаружено рентгенологических признаков прогрессирования артрита.

Исследование OPAL Beyond [20] представляло собой шестимесячное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование третьей фазы, в ходе которого 395 пациентов были случайным образом распределены в соотношении 2 : 2 : 1 : 1 по четырем режимам. ТОФА получали 132 пациента в дозе 5 мг и 132 пациента в дозе 10 мг, 66 пациентов получали плацебо в течение трех месяцев, а затем перешли на прием ТОФА в дозе 5 мг, а еще одна группа из 65 пациентов, получавших плацебо в течение трех месяцев, перешла на прием ТОФА в дозе 10 мг. На протяжении всего исследования пациенты получали различные БПВП в стабильных фоновых дозах. Первичная конечная точка через три месяца как для дозы 5 мг, так и для дозы 10 мг была достигнута (ответ по ACR20 составил 50 и 47% соответственно по сравнению с плацебо – 24%). В группах, получавших ТОФА, через шесть месяцев количественные изменения были аналогичны изменениям, наблюдавшимся через три месяца. Что касается вторичных конечных точек, то минимальная активность заболевания через три месяца была достигнута у 21% пациентов в группе, принимавшей 10 мг ТОФА, у 23% в группе, принимавшей 5 мг, и у 15% в объединенной группе плацебо. Это исследование продемонстрировало, что ТОФА в дозах как 5 мг, так и 10 мг был эффективнее по сравнению с плацебо в плане снижения активности заболевания.

Во время лечения ТОФА отмечалось не только снижение активности ПсА и выраженности боли у пациентов, но и положительная динамика качества жизни по опроснику SF-36 и утомляемости по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) [13].

Безопасность и переносимость ТОФА в исследованиях OPAL была следующей [19, 20]. Общая доля нежелательных явлений (НЯ) в течение трех месяцев в группе, получавшей ТОФА в дозе 10 мг, составила 45%, 5 мг – 39%, что было больше частоты побочных эффектов в группе плацебо – 35%. Наиболее частыми НЯ, о которых сообщалось, были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и головная боль. *Herpes zoster* на фоне приема ТОФА развился у трех пациентов группы OPAL Beyond (в одном случае при приеме 5 мг и в двух – при приеме 10 мг) и у четырех пациентов группы OPAL Broaden (по два случая при приеме 5 и 10 мг). Данные о краткосрочной безопасности были одинаковыми для обеих доз ТОФА. Что касается сердечно-сосудистых осложнений, то в исследовании OPAL Beyond наблюдалось два неблагоприятных сердечно-сосудистых исхода (инфаркт миокарда в группе ТОФА с дозой 5 мг и ишемический инсульт в группе ТОФА с дозой 10 мг).

К 2023 г. были накоплены данные о безопасности применения ТОФА при постмаркетинговом наблюдении в течение девяти лет у пациентов с ПсА и ревматоидным артритом [14].

Эффективность и безопасность ТОФА, зарегистрированные в двух рандомизированных клинических испытаниях OPAL Broaden и OPAL Beyond, были впоследствии подтверждены в условиях реальной клинической практики в наблюдательном исследовании NCT05195814 с использованием базы данных IBM MarketScanTM в США [15].

В исследовании Л.Д. Воробьевой и соавт. [13] оценивали эффективность применения ТОФА у пациентов с ПсА в дозе 5 мг, с возможным увеличением до 10 мг, дважды в сутки в течение шести месяцев. Изучали влияние ТОФА на параметры оценки состояния здоровья по мнению пациента (PROs, Patient-Reported Outcomes), активность ПсА по индексу DAPSA (Disease Activity in PSoriatic Arthritis), определяли процент лиц, достигших состояния здоровья, приемлемого для пациента (PASS, Patient-Acceptable Symptom State), и минимальное клинически значимое улучшение (MCID, Minimal Clinical Improvement Disease). До начала терапии PASS наблюдалось у 25.6% больных. Через три и шесть месяцев лечения ТОФА число пациентов, достигших PASS, статистически значимо возросло до 66.7 и 71.8% соответственно ($p < 0.0001$). При этом после шести месяцев терапии MCID отмечено у 90.2% пациентов. Исследователями был сделан вывод о том, что терапия ТОФА в течение шести месяцев приводит не только к статистически

значимому снижению активности ПсА, но и к улучшению PROs. Отмечено, что положительная динамика со стороны объективных параметров заболевания и самочувствия пациентов наблюдалась уже после третьего месяцев лечения.

В систематическом обзоре J. Gratacós Masmitjà и соавт. [21], посвященном эффективности ТОФА в лечении ПсА, указывается, что количество исследований по данному вопросу ограничено и большинство из них являются постфактум анализами OPAL Broaden и OPAL Beyond. Было показано, что ТОФА эффективен для лечения всех проявлений заболевания при ПсА. Высокая эффективность по сравнению с плацебо достигается достаточно рано и сохраняется с течением времени. Время до первоначального ответа у пациентов, которые впервые получали ТОФА, меньше, чем у тех, кто переключался с других препаратов. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что ТОФА может быть также эффективен для лечения не только аксиальных и периферических артритов, но и энтезитов и проявлений дактилитов при ПсА. Значимое влияние на течение активного сакроилеита и дактилита у пациентов с ПсА было отмечено в исследовании Е.Е. Губарь и соавт. [22].

В опубликованном в 2024 г. метаанализе Q. Dai и соавт. [23] была поставлена цель обобщить и проанализировать результаты опубликованных РКИ с ТОФА для лечения хронического бляшечного псориаза и ПсА, а также обсудить эффективность и безопасность применения препарата. Анализ шести РКИ с участием в общей сложности 1393 пациентов показал, что ТОФА оказывает положительное влияние на устранение кожных и суставных симптомов, а также улучшает качество жизни пациентов с хроническим бляшечным псориазом и ПсА. Однако безопасность длительного применения препарата требует дальнейшего подтверждения. Некоторые исследования указывают на то, что прием препарата в дозе 5 мг дважды в день может оказывать недостаточный терапевтический эффект. С другой стороны, доза 10 мг дважды в день была связана с увеличением частоты побочных эффектов, в том числе опасных, и ее рекомендуется использовать с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска.

Несмотря на появившиеся в последние годы данные крупных исследований о применении ТОФА в лечении ПсА, до сих пор нет единого мнения относительно оптимальной дозировки и продолжительности приема препарата при данной патологии. В 2024 г. T. Wang и соавт. провели метаанализ опубликованных оригинальных исследований для оценки влияния ТОФА на терапию бляшечного псориаза или ПсА на основе семи РКИ с участием 2672 пациентов [18]. Исследование показало, что 5 мг ТОФА два раза в день является подходящей дозировкой для лечения пациентов с бляшечным псориазом или ПсА. Было установлено, что бóльшая дозировка или более длительная продолжительность приема ТОФА значительно увеличивают частоту побочных эффектов. Таким образом, 5 мг ТОФА два раза в день в течение 12 недель можно считать оптимальным режимом лечения для двух основных клинических проявлений псориатической болезни – дерматоза и артрита. Еще один вывод авторов заключался в том, что для более точного суждения об эффективности и безопасности лечения ТОФА требуются дальнейшие исследования на большем количестве пациентов с псориазом и ПсА.

Фармакоэкономические аспекты применения таргетных препаратов, в том числе игибиторов JAK, были проанализированы в метаанализе О.И. Ивахненко и соавт. [24]. Полученные данные продемонстрировали клинико-экономическую целесообразность внедрения в реальную практику различных подходов к лечению ПсА с использованием, наряду с генно-инженерными биологическими препаратами, ингибиторов JAK. Как показали результаты исследования, применение оригинальных препаратов, в частности ТОФА, не всегда сопряжено со значительными затратами в расчете на одного ответившего на лечение пациента.

В последние годы внедрение биологических препаратов для лечения ПсА повлекло за собой ожидание того, что терапия на их основе произведет своего рода революцию. Однако парентеральное введение биологических препаратов потенциально ограничивает их широкое применение, что подчеркивает необходимость новых, эффективных и безопасных пероральных лекарственных средств, среди которых перспективным представляется класс ингибиторов JAK [25].

Следует признать, что достижения в раскрытии патогенетических механизмов псориатической болезни, таргетная терапия с использованием новых биологических препаратов и малых молекул, обучение пациента, скрининг сопутствующих заболеваний и регулярный мониторинг состояния пациента позволяют применять персонифицированный подход и добиваться впечатляющих результатов [7].

Заключение

В реальной клинической практике показана высокая эффективность ТОФА в отношении всех клинических проявлений ПсА у большинства больных активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующую терапию системными БПВП и/или ГИБП. Наряду со сходным с ГИБП профилем эффективности и безопасности, преимуществами ТОФА являются пероральная форма и отсутствие иммуногенности.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Псориаз. 2023. [The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Psoriasis. 2023. In Russian]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/234_2.
2. Чамурлиева М.Н. и др. Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10. – № 4. – С. 47–50. [Chamurlieva M.N. et al. Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic // Modern Rheumatology Journal. – 2016. – V. 10. – No 4. – P. 47–50. In Russian]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-47-50.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. 2024. [The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Arthropathic Psoriasis. Psoriatic Arthritis. 2024. In Russian]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/562_3.
4. Шостак Н.А. и др. Псориатический артрит – алгоритм ведения, новые терапевтические мишени // Opinion Leader. – 2020. – № 4. – С. 90–97. [Shostak N.A. et al. Psoriatic arthritis – management algorithm, new therapeutic targets // Opinion Leader. – 2020. – No 4. – P. 90–97. In Russian].

5. Gelfand J.M. et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2005. – V. 53. – No 4. – P. 573. e1–573.e13. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.03.046.
6. Alinaghi F. et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2019. – V. 80. – No 1. – P. 251–265.
7. Кандалова О.В. и др. Патогенез псориаза: прошлое, настоящее, будущее // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 191–200. [Kandalova O.V. et al. Pathogenesis of psoriasis: past, present, future // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2022. – V. 25. – No 3. – P. 191–200. In Russian]. DOI: 10.17816/dv108870.
8. Azuaga A.B. et al. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – V. 24. – No 5. – P. 4901. DOI: 10.3390/ijms24054901.
9. Polachek A. et al. Late onset psoriatic arthritis in a longitudinal cohort: disease presentation, activity over time and prognosis // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2019. – V. 48. – No 5. – P. 834–839. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.08.005.
10. Gottlieb A. et al. Psoriatic arthritis for dermatologists // Journal of Dermatological Treatment. – 2020. – V. 31. – No 7. – P. 662–667. DOI: 10.1080/09546634.2019.1605142.
11. Насонов Е.Л. Прогресс ревматологии в начале XXI века // Современная ревматология. – 2014. – Т. 8. – № 3. – С. 4–8. [Nasonov E.L. Progress in rheumatology in the early 21st century. Modern Rheumatology Journal. – 2014. – V. 8. – No 3. – P. 4–8. In Russian]. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8.
12. Толкачева Д.Г. и др. Эффективность и безопасность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2019. – Т. 4 – № 38. – С. 76–86. [Tolkacheva D.G. et al. Effectiveness and safety of targeted drugs for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis in the Russian Federation // Medical Technologies. Evaluation and Selection. – 2019. – V. 4. – No 38. – P. 76–86. In Russian]. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.076-086.
13. Воробьева Л.Д. и др. Влияние тофацитиниба на оценку состояния здоровья по мнению пациентов с псориатическим артритом. Данные реальной практики // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т. 60. – № 3. – С. 334–340. [Vorobyova L.D. et al. Impact of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis. Data from the real clinical practice // Scientific and Practical Rheumatology. – 2022. – V. 60. – No 3. – P. 334–340. In Russian].
14. Burmester G.R. et al. Post-Marketing Safety Surveillance of Tofacitinib over 9 Years in Patients with Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis // Rheumatology and Therapy. – 2023. – V. 10. – No 5. – P. 1255–1276. DOI: 10.1007/s40744-023-00576-8.
15. Mease P.J. et al. Effectiveness of tofacitinib in patients initiating therapy for psoriatic arthritis: results from the corevitas psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry // Rheumatology and Therapy. – 2024. – V. 11. – No 2. – P. 313–329. DOI: 10.1007/s40744-023-00631-4.
16. Berekmeri A. et al. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis // Expert Review of Clinical Immunology. – 2018. – V. 14. – No 9. – P. 719–730. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1512404.
17. Новиков П.И. и др. Ингибиторы янус-киназ: перспективы применения при ревматоидном и псориатическом артрите и других ревматических заболеваниях // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29. – № 1. – С. 41–47. [Novikov P.I. et al. Janus-kinase inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis and other rheumatic diseases. Clinical Pharmacology and Therapy. – 2020. – V. 29. – No 1. – P. 41–47. In Russian]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-41-47.
18. Wang T. et al. Tofacitinib treatment for plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomised controlled trials // Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. – 2024. – No 19. – P. 1–8. DOI: 10.25259/IJDVL_14_2024.
19. Mease P. et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis // New England Journal of Medicine. – 2017. – V. 377. – No 16. – P. 1537–1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1615975.
20. Gladman D. et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors // New England Journal of Medicine. – 2017. – V. 377. – No 16. – P. 1525–1536.
21. Gratacós Masmitjà et al. Efficacy of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review // Advances in Therapy. – 2021. – V. 38. – No 2. – P. 868–884. DOI: 10.1007/s12325-020-01585-7.
22. Губарь Е.Е. и др. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилеита у больных псориатическим артритом // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59. – № 2. – С. 134–140. [Gubar E.E. et al. Effect of tofacitinib treatment on active sacroiliitis in psoriatic arthritis patients // Scientific and Practical Rheumatology. – 2021. – V. 59. – No 2. – P. 1134–140. In Russian].
23. Dai Q. et al. Efficacy and safety of tofacitinib for chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Clinical Rheumatology. – 2024. – V. 43. – No 5. – P. 1605–1613. DOI: 10.1007/s10067-024-06940-5.
24. Ивахненко О.И. и др. Фармакоэкономические аспекты применения таргетных препаратов при псориатическом артрите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16. – № 5. – С. 28–37. [Ivakhnenko O.I. et al. Pharmacoeconomic aspects of the targeted drugs use in psoriatic arthritis in context of the Russian healthcare system // Modern Rheumatology Journal. – V. 16. – No 5. – P. 28–37. In Russian]. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-28-37.
25. Логинова Е.Ю. и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58. – № 3. – С. 268–275. [Loginova E.Yu. et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice // Scientific and practical rheumatology. – 2020. – V. 58. – No 3. – P. 268–275. In Russian].

DOI: 10.48612/cgma/tpgp-u4gk-mmgu

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ

Е.М. Кларина-Эйрамджанц[1], Г.А. Ткаченко[1, 2*]

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

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

THE IMPACT OF PSYCHOLOGICAL CHRONIC STRESS AT PREMATURE AGEING

E.M. Klarina-Eyramdzhants[1], G.A. Tkachenko[1, 2*]

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

[2] Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

***E-mail:** eeyramdjants@gmail.com

Аннотация

В статье обсуждается влияние психологического хронического стресса на преждевременное старение человека в условно соматической и психологической норме с выявлением «порочного круга» взаимосвязи процессов старения и хронических состояний в результате внешних психотравм и внутренних биопсихосоциальных преморбидных стресс-факторов. Анализ включает результаты российских и зарубежных лонгитюдных и срезовых исследований, показавших различные, индуцированные стрессом, психосоматические и патопсихологические изменения, а также нарастание уровня психологического стресса с возрастом. В работе акцентируется внимание на комплексном подходе к изучению влияния психологического хронического стресса на здоровье и долголетие, подчеркивается необходимость интеграции психологической и медицинской практики для разработки диагностического инструментария психологического дистресса и плана его психологической коррекции и терапии.

Ключевые слова: психологический хронический стресс, психоэмоциональный дистресс, преждевременное старение, взаимовлияние стресса и старения, психосоматизация.

Abstract

The article discusses the impact of psychological chronic stress at premature ageing in patients with conditionally normal somatic and psychological state. The authors have revealed a "vicious circle" of interconnections between ageing processes and chronic unfavourable conditions such as external psychological traumas and internal biopsychosocial premorbid stress factors. The analysis performed includes findings of Russian and foreign longitudinal and cross-sectional studies that demonstrate various stress-induced psychosomatic and pathopsychological changes, as well as the increase of psychological stress with ageing. The present work is a comprehensive approach to study the influence of psychological chronic stress at patients' health and longevity. It also highlights the importance of integration between psychological and medical practices to develop diagnostic tools for psychological distress as well as to develop plans for its psychological correction and therapy.

Keywords: psychological chronic stress, psycho-emotional distress, premature ageing, interconnection of stress and ageing, psychosomatization.

Ссылка для цитирования: Кларина-Эйрамджанц Е.М., Ткаченко Г.А. Влияние психологического хронического стресса на преждевременное старение. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 79–85.

Введение

Старение населения признается главнейшей общемировой демографической тенденцией и проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2050 г. количество людей старше 60 лет вырастет до 2 млрд (в три раза больше, чем в 2019 г.) [1].

В России доля населения старше трудоспособного возраста к 2046 г. достигнет 27%, что на три процентных пункта больше текущего, тоже достаточно высокого, показателя. Увеличение количества пожилых людей на фоне сокращения численности населения страны может привести к снижению уровня жизни, спаду экономики, в том числе вследствие повышения нагрузки на системы социального и медицинского обслуживания. Риск преждевременного старения вследствие любых, в том числе психогенных, причин усугубляет эти негативные тенденции. Неслучайно ВОЗ объявила 2021–2030 гг. «десятилетием здорового старения».

Психологический хронический стресс (ПХС) или, как часто его называют в медицинской литературе, дистресс, имеет схожие физиологические механизмы со старением, что делает их взаимосвязь особенно важной для понимания процессов, происходящих в организме. Многочисленные исследования показали, что и ПХС, и старение активируют в центральной нервной системе необратимые окислительные и воспалительные процессы, приводящие к повреждению клеток, вследствие чего ускоряется старение организма как в физическом, так и в психологическом плане. При изучении влияния ПХС на развитие психосоматических заболеваний и ускорение старения было отмечено, что разработкой этой темы, за редким исключением [2, 3], занимаются медики и биологи [4–11].

Эти исследования центрированы на выявлении и лечении физиологических изменений, в них не хватает анализа психологического этиопатогенеза преждевременного старения. За пределами интереса специалистов остаются его психологические предпосылки и коррекция, немедикаментозная психотерапия и социальная адаптация, которые в менее тяжелых случаях могут заменять, а в более тяжелых – успешно дополнять лекарственную терапию.

Цель исследования – провести обзор литературы и исследований взаимосвязи ПХС и преждевременного старения взрослого человека в психологической и соматической норме и создать таким образом предпосылки для разработки диагностических психологических маркеров дистресса и психопрофилактики преждевременного старения.

Материалы и методы

Проанализированы результаты поиска в научных базах данных Web of Science, Psyjournals, Wiley Online Library, WHO, Oxford Academic, The Cochrane, psychlib, PubMed-NIH-NCBI, eLIBRAY, CyberLeninka, disserCat по запросам (на русском и английском языках): «психологический хронический стресс», «влияние стресса на старение», «преждевременное старение из-за психологического стресса», «взаимосвязь дистресса и старения» и их вариациям. Профильных исследований оказалось не так много по трем причинам: 1) характерен монодисциплинарный подход (при исследовании старения не исследуется психологическая составляющая, при исследовании ПХС – физиология); 2) исследуется стресс старения, то есть сложно оценить его преждевременность; 3) использованы слишком малые выборки для анализа и выводов.

В итоге были отобраны пять исследований (три российских и два зарубежных), наиболее релевантных предмету изучения и значимых по объемам выборок.

Результаты и обсуждение

В России и в мире происходит переосмысление старости как жизненного этапа, несводимого к инволюции, нарастанию болезней и дефициту психических функций [5, 12]. В современной геронтологии и гериатрии [5, 13, 14] выделяют два типа старения (соответствуют английским терминам ageing и senescence):

1) естественное физиологическое старение – постепенное, соответствующее хронологическому возрасту, развитие возрастных изменений, снижающих адаптационные возможности организма по отношению к среде;
2) патологическое старение, сопровождающееся дегенеративными изменениями функций организма.

В психологическом плане первому типу соответствует «успешное» или «благополучное» старение: способность взрослого человека сохранять и даже снижать свой уровень соматического и психологического здоровья в сравнении с возрастными нормами. Характерные черты первого типа – развитая жизнеспособность, умение владеть своими эмоциями и волей, умение испытывать радость и счастье, личностная гибкость, а также конструктивное совладание с изменениями и потерями в здоровье, жизненных обстоятельствах и личных связях, способность определять свои цели и развивать интересы и новые жизненные смыслы, то есть жизнестойкость [2, 5, 15].

Большое внимание уделяется синдрому преждевременного старения (ПС), то есть опережению человеком темпа старения своей возрастной группы, частично или в целом. Наиболее часто оно встречается после 40–50 лет и рассматривается в обществе как серьезная угроза [4].

К настоящему времени учеными выделено множество теорий старения, в каждой из которых определена прямая корреляция ПХС и патологических физиологических изменений [7, 9, 11, 16]. Исследователи ПС также определяют длительные и/или часто повторяющиеся эмоциональные перенапряжения и психологическое стрессы, психотравмы в качестве факторов риска его развития [4].

Психологический хронический стресс в медицинской литературе часто объединяют с понятием «дистресс». Последний термин введен прародителем теории стресса Г. Селье как вредоносный и чрезмерный стресс [17], в отличие от позитивных и полезных для жизни ощущений соответствия своих физических и психических ресурсов стрессовому напряжению, которые в современной теории стресса определяют как эустресс [18]. Другой общепризнанный исследователь стресса Р. Лазарус разделил стресс, в зависимости от включения первой или второй сигнальных систем, на вегетативный и эмоциональный. В более поздних работах он перешел к понятию психологического стресса, отделив эмоции от когнитивных оценок стрессовой ситуации с точки зрения их угрозы благополучию человека. Оценивание силы стресса проходит три стадии и определяет эмоциональное состояние переживания человека на каждой стадии конфликтных жизненных ситуаций, которые остро или длительно ограничивают удовлетворение его потребностей [3, 18–21, 23]. Труды отечественных психологов – В.Н. Мясищева, А.Н. Леонтьева и С.Л. Рубинштейна – дополнили физиологический, эмоциональный и когнитивный компоненты проживания стресса мотивационным и социальным аспектами, то есть взаимосвязью внутреннего состояния и реакций человека с его отношением к миру и с миром [24–26].

Частным случаем ПХС, его причиной или следствием, является психотравма (F43.1, F43.2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)). Психотравма обусловлена внешним воздействием – крупными (макро-) стрессорами и мелкими, но накапливаемыми. Характер ПХС определяется силой их воздействия, предсказуемостью и наличием опыта преодоления [18–22, 27, 28]. Согласно теории Г. Селье, физиологическая реакция на стресс протекает у всех людей одинаково [17]. Но приоритетное влияние на то, вызовет ли та или иная причина состояние психологического стресса и его хронизацию, имеют внутренние факторы преморбидного риска: особенности темперамента и работы вегетативной нервной системы; личностные характеристики; накопленный стрессовый опыт и паттерны социального поведения человека, включая неосознаваемые психологические защиты; выработанные копинг-стратегии совладания со стрессовыми ситуациями; жизнестойкость; способности предусмотреть трудную ситуацию и повести себя нестандартно и продуктивно [3, 28–32].

Взаимосвязь ПХС и старения

При постоянном соприкосновении со стресс-факторами клетки получают излишнее количество сигналов, воздействие которых становится чрезмерным. По теории функциональных систем П.К. Анохина это приводит

к дезадаптации и, как следствие, к нарушениям во всех функциях и элементах человеческого организма [33]. B. McEwen (2009) писал, что если в длительной (аллостатической) реакции на стресс нет необходимости, то нейроцепция ошибочна и ее влияние является вредоносным для работы миндалевидного тела и префронтальной коры мозга. Оно приводит к ухудшению когнитивных процессов и развитию тревоги и депрессии [34].

Ряд современных исследований показал прямое воздействие стрессовых событий на уровень иммунного статуса, что ускоряет оксидативный стресс и ведет к преждевременному старению клеток и нейровоспалению. Это вызывает изменения в микроглиях и нейронах по тому же механизму, который происходит при когнитивном старении и нейродегенеративных заболеваниях. Все эти процессы индуцируют негативные эмоциональные состояния, которые снижают способность противостоять вызвавшему их стрессу [9, 11, 35, 36]. Анализ причин стресс-индуцированной депрессии показал, что механизмы ее возникновения при хроническом стрессе и старении одинаковы и влияют друг на друга: постоянно повышенный уровень кортизола и глюкозы дает последствия в виде физиологически обусловленной депрессии, которая блокирует психологические стратегии адаптивного поведения, что вызывает депрессивное состояние уже на уровне психики как осознание своей беспомощности и неспособности преодолеть сложности [7, 11]. Таким образом, учеными [8–10, 37, 38] установлено, что психологические и физиологические процессы старения и стресса взаимосвязаны и взаимообусловлены, то есть стресс ускоряет старение, а старение увеличивает реакцию организма на стрессогенные факторы [7].

Влияние ПХС на ПС подтверждено двумя научными исследованиями, где ПХС развивался как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) после боевого стресса у участников военных событий.

С.А. Царегородцевой (2007) была проведена сравнительная оценка физиологических и психоэмоциональных показателей у 152 пациентов от 21 до 41 года с ПТСР и мужчин 77–78 лет, не имевших в анамнезе ПТСР и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [37]. Было показано, что у всех пациентов с ПТСР биологический возраст опережает популяционный стандарт с характерным ускоренным темпом старения, который прогрессирует. Если в периоде развития ПТСР (< 5 лет от момента психотравмирующих событий) наблюдаются клиническая картина психовегетативной гиперреактивности и начальные стадии атеросклероза, высокие уровни эмоциональной лабильности и ситуативной тревожности; то в отсроченном периоде ПТСР (> 5 лет) клиническая картина психовегетативного истощения уже сходна с изменениями у лиц пожилого и старческого возраста: астенизация, эмоциональное оскудnение. К сходным выводам пришел М.Н. Торгашов (2024) на выборке из 441 пациента с ПТСР: в первые 5–10 лет после травмы у людей с боевым опытом более чем в половине случаев (55%) ухудшения физического и психического состояний имеют латентный характер, а далее усиливается соматизация (поступательно – от заболеваний опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта до ССЗ), развиваются нарушения сна и тревожно-депрессивные состояния, что приводит к преждевременному патологическому старению [8].

Развитие негативных эмоционально-аффективных состояний, как при ПХС, так и при старении, ведет к дальнейшей невротизации вследствие несоответствия желаний/возможностей человека действительности (реально или оценочно) и отношения к этим противоречиям [25, 39, 40]. Частым результатом или, напротив, альтернативой невротизации при патологической фиксации физиологических реакций становится психосоматизация – соматические состояния и заболевания, этиопатогенез которых обусловлен психическими факторами [6]. Еще Г. Селье выделял на фазе истощения триаду соматических нарушений [17]. В настоящее время определен значительный спектр психосоматических симптомов, синдромов и расстройств.

А.Н. Ильницкий и соавт. важным фактором риска развития ПС называют хронические заболевания, где наиболее значимый вклад вносят возраст-ассоциированные заболевания. Особенно высокая корреляция у ПС с ССЗ [4], от которых в России в 2023 г. умерли более 800 тыс. человек (46,2% от всех умерших). Наиболее загадочной из них, с точки зрения доказательной медицины, является ишемическая болезнь сердца (ИБС) (24,7% от всех умерших в 2023 г.), так как зачастую ее причины неочевидны [4, 41]. Исследованию риска развития ИБС был посвящен 10-летний лонгитюд [42], проведенный в 70–80-х гг. прошлого века в США в рамках программы Framingham Offspring Study. Изучали корреляцию стиля поведения и черт характера, которые являются вариантами проявлений стресса у лиц с преобладающей симпатической вегетативной нервной системой (ВНС): гнев и враждебность (в отличие от ваготоников, для которых характерны страх и тревога). Результаты были получены на основе исследования 3873 человек от 18 до 77 лет (средний возраст – 48.5 года). Изначально проверяли наличие прогностической связи поведения типа А (по Р. Розенману и М. Фридману) с развитием и смертью от ИБС, поскольку данные их предыдущих исследований, по мнению авторов, были противоречивы. Впоследствии углубленному изучению подвергли разные варианты проявления гнева и враждебности и их связь с развитием различных клинических проявлений ИБС, но в отличие от предыдущей стадии рассмотрели только некоторые виды ИБС, исключив стенокардию. Для получения данных по этим показателям использовали оригинальные Фрамингемские шкалы и другие опросники, направленные на оценку гнева и враждебности. Была построена предиктивная модель корреляции результатов этих опросников с частотой развития у респондентов: ИБС, мерцательной аритмии (МА) и общей смертности в течение 10 лет. В ней учитывали факторы возраста, курения, уровень холестерина (общего и липидного профиля высокой плотности (ЛПВП)), наличие сахарного диабета (по уровню глюкозы натощак), систолическое артериальное давление (АД), индекс массы тела (ИМТ), а также наличие в анамнезе ССЗ. Результаты опровергли влияние поведения типа А и проявлений гнева и враждебности на развитие определенной ИБС и смертность от нее. Было выявлено, что враждебность положительно коррелирует с курением у обоих полов, у мужчин – с возрастом, ИМТ, уровнем общего холестерина и ЛПВП, и отрицательно коррелирует с уровнем образования у всех респондентов. Исследование доказало, что значимыми независимыми предикторами преждевременного развития МА и смертности у мужчин являются повышенные проявления гнева и враждебности как черт характера. У женщин таким предиктором пре-

Рис. 1. Процент пациентов с тем или иным доменом внутри каждого домена

ждевременного развития МА является «выплескивание гнева наружу», но для них статистически значимой его связи со смертностью не выявлено.

В процессе анализа литературы были обнаружены результаты Российского проспективного семилетнего когортного исследования «Стресс, старение и здоровье» (SAHR), проведенного в ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России, в котором также оценивались факторы развития ИБС [43]. В него были включены 1876 жителей Москвы старше 55 лет, случайно отобранных и обследованных в разные годы. Авторы ограничились медицинскими критериями (уровень АД, ИМТ, общего холестерина и ЛПВП, частота сердечных сокращений и другие физиологические показатели). Из поведенческих факторов оценивали курение. К сожалению, психологические характеристики, как это принято в зарубежных исследованиях, не рассматривались.

Другое российское исследование «СТАРТ 1» [44], напротив, было нацелено на выявление психологических факторов и их влияния на этиологию распространенных вегетососудистых заболеваний (диагнозы по МКБ-10: G 90.8, G 90.9, F 45.0). С этой целью авторами была апробирована русскоязычная версия четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации – 4DSQ. Выборка составила 6663 россиянина обоих полов старше 18 лет, первичных или с неудовлетворительными результатами предшествующей терапии пациентов неврологов из 2000 амбулаторных ЛПУ. Результаты показали значимую распространенность (75.8%) домена дистресса (здесь и далее – психологического) и его сильную связь с соматизацией: оба домена присутствовали у 62.7% участников исследования, причем изолированные проявления соматизации отмечены у 7.9% и дистресса – у 6.8%. Была отмечена более слабая связь дистресса с тревогой и депрессией – у 61.1%, где изолированные депрессия и тревога встречались редко (0.37 и 0.24% соответственно). Высказано предположение, что дистресс и соматизация – это первичные маркеры проявлений расстройств, связанных со стрессом. Со временем, в более позднем, тяжелом варианте расстройств, они сопровождаются тревожными и депрессивными проявлениями. Из 100% пациентов с дистрессом соматизация была выявлена у 82.7%. В остальных доменах, где за 100% взяли пациентов с соматизацией, тревогой и депрессией, доля пациентов с дистрессом составила 87.6, 98.9 и 97.94% соответственно (рис. 1).

Развитие ПХС с возрастом, усиленное рядом выделенных стрессоров, доказали результаты лонгитюдного исследования, проведенного в Японии в 2005–2021 гг. [45]. Случайная выборка составила 40 866 человек, которым в 2005 г. было 50–59 лет. Анализ был сделан на основе 400 440 наблюдений над 16 555 мужчинами и 17 573 женщинами. Уровень ПХС измеряли с помощью опросника Кесслера, по которому в предыдущих исследованиях был

выявлен нормативный показатель тревожного расстройства для японской популяции. В качестве предикторов развития ПХС исследователями был отобран ряд медиаторов: 1) плохое самочувствие – оценивали по шестибалльной шкале самооценки здоровья (СОЗ); 2) проблемы с активностями в повседневной жизни, всего их 10; 3) потеря супруга; 4) уход за больными или престарелыми членами семьи (caregiving); 5) низкий доход; 6) отсутствие оплачиваемой работы; 7) отсутствие социальной жизни (хобби и развлечения, спорт и физическая активность, уход за детьми и др.).

Для каждого медиатора были определены бинарные переменные, на основе которых построили две линейные регрессионные модели, для второй из них также применили метод структурных уравнений. Результаты первой модели показали рост доли ПХС с возрастом, особенно это проявилось в возрастных интервалах 52–59 и 70–75 лет. Для более молодых респондентов уровень психологического дистресса был выше в каждую волну и с возрастом нарастал в целом. Вторая модель выявила положительное влияние на развитие ПХС всех медиаторов, за исключением низкого дохода. Наибольший вклад вносит низкий уровень СОЗ (34.2%), и он же опосредует влияние проблем АПЖ (13.7%) и необходимости ухода/caregiving (0.1%). Структурные уравнения с включением обеих моделей показали влияние каждого медиатора на развитие ПД с возрастом. Общий эффект влияния возраста на ПХС, не опосредованный семью медиаторами, составил 36.4%, а опосредованный – 63.6% (95%-ный доверительный интервал), причем он был значимо выше у женщин (вероятно, в связи с предположительным большим выбыванием мужчин с 1-й по 17-ю волны).

Несмотря на то что исследование, по мнению самих авторов, имело ряд ограничений (связи оценивались константно, без учета фактора выбывания и его причин, факторов семейного взаимодействия и других параметров), была установлена взаимосвязь ПХС и старения, показана роль микрострессоров и их самооценки, определен относительный вклад каждого медиатора, в том числе участия в социальной активности (10.5%): оно значимо снижалось с возрастом, что увеличивало уровень ПХС. Результаты продемонстрировали важность наличия оплачиваемой работы (4.2%), поскольку выход на пенсию опосредовал неблагоприятное воздействие возраста на психологическое состояние. Выявлены гендерные различия, хотя, по оценке исследователей, они должны быть изучены подробнее. Женщины легче переносили негативные последствия старения, если успешно справлялись с возрастными изменениями в здоровье и социальной активности. Мужчины были более подвержены непосредственным негативным последствиям старения.

Результаты этих исследований подтверждают мнение главного внештатного специалиста-гериатра Минздрава России О.Н. Ткачевой о необходимости учитывать влияние длительного стресса на старение и развитие болезней, развивать умение владеть собой, управлять своим психоэмоциональным состоянием и жизненной устойчивостью [46].

Заключение

Анализ исследований показал влияние ПХС на старение и взаимосвязь между этими процессами. В отдельных исследованиях прослежены последствия ПХС в варианте ПТСР после боевых событий, то есть после сильной внешней психотравматизации. Японскими исследователями рассмотрен вариант ПХС вследствие накапливаемых микрострессоров физиологического и психосоциального генеза без учета психологических/когнитивных факторов и особенностей межличностного общения, что снизило ценность анализа.

Анализ исследований доказал усиление ПХС с возрастом, взаимосвязь процесса старения и тревожно-депрессивных состояний, а в случае исследований по ПТСР после боевых событий – значительное ухудшение соматического здоровья и психопатологические изменения личности, при этом положительное воздействие психологической коррекции на замедление старения и социальную адаптацию. Был прослежен вклад ПХС в развитие ССЗ, заболеваний ВНС, а также в раннюю смертность. В связи с этим перед медико-психологическим сообществом стоит задача разработки универсального диагностического инструментария ПХС (в каждом из рассмотренных нами исследований он был свой), а также составление базового плана психологических коррекционно-терапевтических мероприятий.

Информация о финансировании

Работа выполнена только за счет личных средств автора.

Литература

1. World report on ageing and health. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042.
2. Финогенова Т.А. и др. Влияние разных видов стресса на биопсихологический возраст // Современная зарубежная психология. – 2023. – Т. 12. – № 3. – С. 41–51. [Finogenova T.A. et al. The influence of different types of stress on biopsychological age // Modern Foreign Psychology. – 2023. – V. 12. – No 3. – P. 41–51. In Russian]. DOI: 10.17759/jmfp.20231203.
3. Юнусова С.Г. и др. Стресс. Биологический и психологический аспекты // Ученые записки КГУ. – 2008 г. – С. 139–150. [Yunusova S.G. et al. Stress. Biological and psychological aspects // Scientific Notes of KSU. – 2008. – P. 139–150. In Russian].
4. Ильницкий А.Н. и др. Оценка преждевременного старения в клинической практике (учебное пособие для врачей). – М.: ИПК ФМБА. – 2014. – С. 96. [Ilnitsky A.N. et al. Assessment of premature aging in clinical practice (educational manual for physicians). – Moscow: IPC FMBA. – 2014. – P. 96. In Russian].
5. Ильницкий А.Н. и др. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5. – № 4. – С. 102–116. [Ilnitsky A.N. et al. Age vitality in gerontology and geriatrics (review). Scientific results of biomedical research. – 2019. – V. 5. – No 4. – P. 102–116. In Russian].
6. Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства в клинической практике М.: МЕДпресс-Информ. – 2016. – С. 776. [Smulevich A.B. Psychosomatic disorders in clinical practice. Moscow: MEDpress-Inform. – 2016. – P. 776. In Russian].
7. Тодоров И.Н. и др. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / отв. ред. С.М. Алдошин. –

М.: Наука. – 2003. – С. 479. [Todorov I.N. et al. Stress, aging and their biochemical correction / rep. ed. C.M. Aldoshin. – Moscow: Nauka. – 2003. – P. 479. In Russian].
8. Торгашов М.Н. Посттравматическое стрессовое расстройство и профиль старения (комплексное геронтологическое исследование): дисс. … докт. мед. наук. – Белгород. – 2024. – С. 42. [Torgashov M.N. Post-traumatic stress disorder and the profile of aging (a comprehensive gerontological study): MD diss. – Belgorod. – 2024. – P. 42. In Russian].
9. Carrier M. et al. Psychological Stress as a Risk Factor for Accelerated Cellular Aging and Cognitive Decline: The Involvement of Microglia-Neuron Crosstalk // Front. Mol. Neurosci. – 14: 749737. DOI: 10.3389/fnmol.2021.749737.
10. Crosswell A.D. et al. Advancing research on psychosocial stress and aging with the health and retirement study // Journals of Gerontology: Psychological Sciences. – 2020. – V. 75. – No 5. – P. 970–980. DOI: 10.1093/geronb/gby106.
11. Yegorov Y.E. et al. The link between chronic stress and accelerated aging // Biomedicines. – 2020. – V. 8. – No 7. – P. 198. DOI: 10.3390/biomedicines8070198.
12. Сергиенко Е.А. и др. Психологические факторы благополучного старения // Вестник СПб университета. Психология и педагогика. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 243–257. [Sergienko E.A. et al. Psychological factors of successful aging // Bulletin of St. Petersburg University. Psychology and Pedagogy. – 2018. – V. 8. – No 3. – P. 243–257. In Russian].
13. Гильмутдинова И.Р. и др. Современные подходы диагностики и коррекции биомаркеров старения // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 96–100. [Gilmutdinova I.R. et al. Modern approaches to the diagnosis and correction of aging biomarkers // Bulletin of Restorative Medicine. – 2021. – V. 20. – No 6. – P. 96–100. In Russian].
14. Ткачева О.Н. и др. Профилактика преждевременного старения у женщин: методические рекомендации МЗ РФ. – М. – 2018. – 53 с. [Tkacheva O.N. et al. Prevention of premature aging in women: methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. – Moscow. – 2018. – 53 p. In Russian].
15. Леонтьев Д.А. и др. Тест жизнестойкости. – М.: Смысл. – 2006. – 63 с. [Leontiev D.A. et al. Resilience Test. – Moscow: Smysl. – 2006. – 63 p. In Russian].
16. Vetter V.M. et al. Epigenetic aging and perceived psychological stress in old age // Translational Psychiatry. – 2022. – V. 12. – No 1. – P. 410. DOI: 10.1038/s41398-022-02181-9.
17. Селье Г. Стресс без дистресса. – М.: Прогресс. – 1982. – С. 124. [Selye H. Stress Without Distress. – Moscow: Progress. – 1982. – P. 124. In Russian].
18. Абитов И.Р. и др. Психология стресса: учебно-методическое пособие. Казань: Казанский (Приволжский) федеральный университет. – 2022. – С. 126. [Abitov I.R. et al. Psychology of Stress: educational and methodological manual. Kazan: Kazan (Volga) Federal University. – 2022. – P. 126. In Russian].
19. Битюцкая Е.В. Когнитивное оценивание трудной жизненной ситуации с позиций деятельностного подхода А.Н. Леонтьева // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 2013. – № 2. – С. 40–56. [Bityutskaya E.V. Cognitive assessment of difficult life situations from the perspective of A.N. Leontiev's activity approach // Bulletin of Moscow University. Series 14. Psychology. – 2013. – No 2. – P. 40–56. In Russian].
20. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие и преодоление. – Москва: ПЕР СЭ. – 2006. – С. 528. [Bodrov V.A. Psychological Stress: Development and Overcoming. – Moscow: PER SE. – 2006. – P. 528. In Russian].
21. Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса. – СПб.: Питер. – 2009. – С. 336. [Vodopyanova N.E. Psychodiagnostics of stress. – St. Petersburg: Piter. – 2009. – P. 336. In Russian].
22. Бабакова Л.В. Повседневный стресс и неприятности в период старения // Современная зарубежная психология. – 2017. – Т. 6. – № 3. – С. 6–12. [Babakova L.V. Everyday stress and troubles during aging // Modern Foreign Psychology. – 2017. – V. 6. – No 3. – P. 6–12. In Russian].
23. Lazarus R., DeLongis A. Psychological stress and coping in aging // American Psychologist. – 1983. – P. 245–254.
24. Леонтьев А.Н. Избранные психологические произведения: в двух томах. Т. I. – М.: Педагогика. – 1983. – С. 320. [Leontiev A.N. Selected psychological works: In 2 Volumes. V. I. – Moscow: Pedagogy. – 1983. – P. 320. In Russian].
25. Мясищев В.Н. Личность и неврозы. – СПб.: Издательство Ленинградского университета. – 1960. – С. 428. [Myasishchev V.N. Personality and Neuroses. – St. Petersburg: Publishing House of Leningrad University. – 1960. – P. 428. In Russian].
26. Рубинштейн С.Л. Основы общей психологии. – СПб.: Питер. – 2002. – С. 720. [Rubinstein S.L. Fundamentals of General Psychology. St. Petersburg: Piter. – 2002. – P. 720. In Russian].
27. Защиринская О.В. Преодоление травматического стресса: рабочая тетрадь. – СПб.: Питер. – 2025. – С. 160. [Zashirinskaya O.V. Overcoming Traumatic Stress: workbook. – St. Petersburg: Piter. – 2025. – P. 160. In Russian].
28. Анцыферова Л.И. Личность в трудных жизненных условиях: переосмысливание, преобразование ситуаций и психологическая защита // Психологический журнал. – 1994. – Т. 15. – № 1. – С. 3–18. [Antsyferova L.I. Personality in difficult life conditions: reinterpretation, transformation of situations, and psychological defense // Psychological Journal. – 1994. – V. 15. – No 1. – P. 3–18. In Russian].
29. Петровский В.А. Психология неадаптивной активности // Российский открытый университет. – М.: ТОО «Горбунок». – 1992. – С. 234. [Petrovskiy V.A. Psychology of Maladaptive Activity // Russian Open University. – Moscow: LLC “Gorbunok”. – 1992. – P. 234. In Russian].
30. Решетников М.М. Современная проблематика психической травмы и посттравматического расстройства // Психологическая газета. – 2022. [Reshetnikov M.M. Current issues of psychological

trauma and post-traumatic disorder // Psychological Newspaper. – 2022. In Russian]. URL: https://psy.su/feed/10186.
31. Ткаченко Г.А. Динамика личностных особенностей женщин в кризисной ситуации: дисс. … канд. мед. наук. – Москва. – 2008. – С. 26. [Tkachenko G.A. Dynamics of women's personal qualities in a crisis situation. PhD diss. – Moscow. – 2008. – P. 26. In Russian].
32. Менделевич В.Д. и др. Неврозология и психосоматическая медицина. М.: МЕДпресс-информ. – 2002. – С. 603. [Mendelevich V.D. et al. Neuropsychology and Psychosomatic Medicine. – Moscow: MEDpress-inform. – 2002. – P. 603. In Russian].
33. Бизюк А.П. Компендиум методов нейропсихологического исследования: методическое пособие. СПб.: Речь. – 2005 г. – С. 398. [Bizyuk A.P. Compendium of methods for neuropsychological research: methodological manual. – St. Petersburg: Publishing House "Rech". – 2005. – P. 398. In Russian].
34. McEwen B. The brain is the central organ of stress and adaptation // Neuroimage. – 2009. – V. 47. – No 3. – P. 911–913. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.071.
35. Phillips A. et al. Stress, coping and resilience in an ageing population. Understanding successful aging: handbook of gerontology research methods. – Routledge, Abingdon. – 2016. –P. 60–78. URL: http://www.routledge.com/1138779067.
36. Pujos M. et al. Impact of chronic moderate psychological stress on skin aging: exploratory clinical study and cellular functioning // Journal of Cosmetic Dermatology. – 2024. – P. 1–8. DOI: 10.1111/jocd.16634.
37. Царегородцева С.А. Психофизиологические аспекты преждевременного старения и методы коррекции посттравматических стрессовых расстройств: дисс. …канд. мед. наук. – СПб. – 2007. – С. 147. [Tsaregorodtseva S.A. Psychophysiological aspects of premature aging and methods of correction of post-traumatic stress disorders: PhD diss. – St. Petersburg – 2007. –P. 147. In Russian].
38. Кочергина М.С. и др. Стресс-ассоциированная форма преждевременной недостаточности яичников // IV Всероссийская конференция молодых ученых памяти профессора П.В. Морозова «Психиатрия 21 века: первые шаги в науку и практику» с международным участием. – М.: ФГБУ ДПО «ЦГМА», 2024. – С. 28–29 [Kochergina M.S. et al. Stress-associated form of premature ovarian failure // IV All-Russian Conference of Young Scientists in Memory of Professor P.V. Morozov "Psychiatry of the 21st Century: First Steps into Science and Practice" with International Participation. – M.: Central State Medical Academy, 2024. – P. 28–29. In Russian].
39. Фрейд З. Психология бессознательного: сборник произведений. – М.: Просвещение. – 1989. – С. 448. [Freud Z. Psychology of the unconscious: collection of works. – Moscow: Enlightenment. – 1989. – P. 448. In Russian].
40. Хорни К. Невротическая личность нашего времени. Самоанализ. – М.: Прогресс. – 1993. – С. 483. [Horney K. Neurotic personality of our time. Introspection. – M.: Progress. – 1993. – P. 483. In Russian].
41. Естественное движение населения РФ в 2023 г. Статистический бюллетень. – Федеральная служба гос. стат. – Москва. – 2024. [Natural Population Movement in the Russian Federation in 2023. Statistical Bulletin. – Federal State Statistics Service. – Moscow. – 2024. In Russian]. URL: https://rosstat.gov.ru/folder/12781.
42. Eaker E. et al. Anger and hostility predict the development of AF in men in the framingham offspring study. – American Heart Association Js. – V. 109. – No 10. – 2004. DOI: 10.1161/01.cir.0000118535.15205.8f.
43. Шальнова С.А. и др. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 6. – № 134. – С. 15–19. [Shalnova S.A. et al. Mortality of the population aged 55 and older and its associations with ischemic heart disease, traditional risk factors, and inflammatory markers // Russian Journal of Cardiology. – 2016. – V. 6. – No 134. – P. 15–19. In Russian]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-15-19.
44. Яхно Н.Н. и др. Первичный скрининг пациентов, страдающих автономными (вегетативными) расстройствами в условиях повседневной амбулаторной неврологической практики РФ (СТАРТ 1): применение русскоязычной версии четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 12. – С. 112–122. [Yakhno N.N. et al. Primary screening of patients suffering from autonomic (vegetative) disorders in everyday life. neurological practice of the Russian Federation (START 1): application of the Russian version of the 4-dimensional questionnaire of symptoms of distress, depression, anxiety and somatization 4DSQ // Neurology and Psychiatry J. – No 12. – 2014. – P. 112–122. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro2014114121112-122.
45. Oshio T. Evolution of psychological distress with age and its determinants in later life: evidence from 17-wave social survey data in Japan // BMC Public Health 24. – 2024. – 2377. DOI: 10.1186/s12889-024-19912-w.
46. Научная Россия. Как победить старость [Scientific Russia. How to defeat old age. In Russian]. URL: https://scientificrussia.ru/articles/kak-pobedit-starost.

DOI: 10.48612/cgma/hd55-fz7h-m9uv

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ: ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ИСХОДОВ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

В.В. Литвинов*, М.А. Степанян, С.В. Кондрахов, Л.А. Кадин, В.Г. Калюжный, Е.Ю. Артеменкова
ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY: PREOPERATIVE EXAMINATION AND PROGNOSTIC FACTORS OF INTERVENTION OUTCOMES

V.V. Litvinov*, M.A. Stepanyan, S.V. Kondrakhov, L.A. Kadin, V.G. Kalyuzhny, E.Yu. Artemenkova
Clinical Hospital No1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

***E-mail:** v.v.litvinov@mail.ru

Аннотация

Наиболее распространенным судорожным расстройством у взрослых является фокальная эпилепсия. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) – это эпилепсия, при которой медикаментозное лечение не приводит к должному терапевтическому эффекту. Заболевание считается фармакорезистентным, если после назначения и приема двух подходящих противоэпилептических препаратов в нужной дозировке не удается достичь контроля над приступами. Наиболее распространенной хирургической стратегией при фармакорезистентной эпилепсии является фокальная резекция коры головного мозга в области возникновения приступа и его начального распространения. В качестве предикторов неблагоприятного послеоперационного исхода рассматриваются идентифицированный на магнитно-резонансной томографии двусторонний мезиальный височный склероз, битемпоральные эпилептиформные разряды, результаты ПЭТ-исследования, а также наличие клинической семиологии, свидетельствующей о приступах, источником которых является область, располагающаяся вне височной доли. Хирургическое вмешательство является эффективным методом лечения ФРЭ, так как контроля над приступами удается достичь примерно у 70% оперированных пациентов. Раннее хирургическое лечение ФРЭ считается обоснованным, поскольку ФРЭ может быть прогрессирующим заболеванием, приводящим к летальному исходу вследствие иктальных травм.

Ключевые слова: височная эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия, височная лобэктомия, амигдалогиппокампэктомия.

Abstract

The most common seizure disorder in adults is focal epilepsy. Drug-resistant epilepsy (DRE) is an epilepsy in which drug treatment does not lead to a proper therapeutic effect. The disease is considered drug-resistant if, after prescribing and taking two suitable antiepileptic drugs in the right dosage, it is not possible to achieve a seizure control. The most common surgical strategy for drug-resistant epilepsy is focal resection of the cerebral cortex in the area of seizure onset and its initial spread. Bilateral mesial temporal sclerosis, bitemporal epileptiform discharges, PET examination results, and the presence of clinical semiology indicating seizures originating from an area located outside the temporal lobe are assumed to be predictors of unfavorable postoperative outcomes. Surgical intervention is an effective method of treating DRE because a seizure control can be achieved in about 70% of operated patients. Early surgical treatment of DRE is justified, since DRE can be a progressive disease that can lead to death due to ictal injuries.

Keywords: temporal lobe epilepsy, drug-resistant epilepsy, temporal lobectomy, amygdalogippocampectomy.

Ссылка для цитирования: Литвинов В.В., Степанян М.А., Кондрахов С.В., Кадин Л.А., Калюжный В.Г., Артеменкова Е.Ю. Хирургическое лечение пациентов с фармакорезистентной эпилепсией: предоперационное обследование и факторы прогноза исходов вмешательства. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 86–91.

Введение

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных хронических неврологических заболеваний, которым страдают около 65 млн человек в мире [1, 2]. Распространенность эпилепсии в популяции населения РФ составляет 0.34% [3–7]. Из всех болезней нервной системы эпилепсия является одной из наиболее частых причин инвалидизации [2, 8]. В США около 3.4 млн человек страдают судорожными расстройствами, почти 10% людей в течение жизни переносят один или более приступов эпилепсии [9, 10].

Диагноз эпилепсии может быть поставлен у пациентов с двумя и более неспровоцированными приступами. Также диагноз эпилепсии может быть установлен у пациентов с единичными приступами со специфическими биомаркерами, указывающими на повышенную вероятность повторных эпилептических приступов. К таким биомаркерам относятся: эпилептиформная биоэлектрическая активность, эпилептогенное поражение по данным нейровизуализации, более высокие концентрации белков мозга (S100B или нейронспецифическая енолаза) и нейровоспалительных белков (ин-

терлейкины, фактор некроза опухоли альфа) в крови у пациентов, повышенный уровень кининогена (KNG) в спинномозговой жидкости. В случаях наличия данных биомаркеров у пациентов с однократным эпилептическим приступом вероятность повторного приступа превышает 60%, а риск рецидива сопоставим с таковым у лиц с двумя и более неспровоцированными приступами [11]. Факторы, свидетельствующие о повышенном риске развития повторных приступов после единичного приступа: наличие задержки развития или очагового неврологического дефицита, аутоиммунные неврологические заболевания, отдаленные симптоматические неврологические заболевания в анамнезе, а также выявленный на МРТ патологический субстрат или эпилептогенное поражение, например мезиальный височный склероз (МВС) [12].

Разрушительный эффект судорожных расстройств отчасти связан с тем, что наибольшая частота их проявлений отмечается у молодых (новорожденные и дети) и пожилых (старше 65 лет) людей [1, 10, 11]. Примерно у трети пациентов с повторяющимися эпилептическими приступами последние являются инвалидизирующими в физическом, медицинском и социальном отношении и отрицательно влияют на качество жизни человека, для таких пациентов характерна так называемая лекарственно-устойчивая эпилепсия, или фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) [5].

Наиболее распространенным судорожным расстройством у взрослых является фокальная эпилепсия [13]. Пациенты с трудноизлечимой эпилепсией могут иметь значительные проблемы с получением образования, трудоустройством и самостоятельной жизнью.

Традиционно эффективным медикаментозным лечением эпилепсии считается прием противосудорожных препаратов (ПСП). При корректном подборе лекарственного средства с высокой вероятностью его первые две дозы окажутся эффективны в отношении прекращения приступов [12]. Большинство пациентов, страдающих эпилепсией, отвечающих на фармакотерапию, избавляются от приступов, ответ на терапию ПСП наблюдается в течение первых двух лет лечения. Ремиссией судорожного расстройства считается отсутствие приступов в течение 10 лет, если при этом пациент не принимает противосудорожные препараты в течение последних пяти лет [13]. При попытках использования дополнительных ПСП у пациентов с ФРЭ приступы прекращаются менее чем у 10% из них [5, 14].

Ответы пациентов на дозирование ПСП и их переносимость могут быть весьма разнообразными. В случае отсутствия положительного ответа на вторую коррекцию применяемых ПСП у пациентов, как правило, имеет место ФРЭ, их следует рассматривать как кандидатов на возможное резекционное вмешательство либо на применение других, альтернативных методов лечения, таких как стимуляция блуждающего нерва (VNS-терапия), кетогенная диета, психофизиологические методы (психотерапия, релаксация-концентрация, медитация, регулируемое дыхание, биологическая обратная связь). К ним относятся около трети пациентов с эпилепсией [15].

Целями лечения ФРЭ являются: избавление от приступов, предотвращение связанных с лечением нежелательных явлений, а также улучшение качества жизни [16]. Нередко важным основанием для рассмотрения использования альтернативных методов лечения является невозможность безопасного управления транспортным средством, что может стать существенным препятствием для получения образования и трудоустройства. Потенциальные варианты лечения таких пациентов включают продолжение поиска оптимальной ПСП-терапии, нейромодуляцию, диетотерапию и хирургическое лечение [16].

Наиболее эффективным методом лечения ФРЭ является резекция эпилептической ткани мозга и патологического субстрата. Однако, несмотря на то что хирургическое лечение эпилепсии является высокоэффективным методом, этот метод, к сожалению, используется недостаточно.

Целью хирургического лечения ФРЭ у пациентов с фокальными приступами является избавление от приступов и снижение выраженности проявлений неврологического заболевания [16, 17]. Предполагаемые положительные эффекты хирургического вмешательства заключаются в сокращении приема ПСП и потенциальных побочных эффектов медикаментозной терапии.

Однако отказ от ПСП возможен не у всех пациентов, у которых после хирургического лечения эпилепсии наступает ремиссия в отношении приступов. Было показано, что успешное хирургическое вмешательство снижает риск получения пациентом травмы, вызванной приступом, а также внезапной неожиданной смерти при эпилепсии. Таким образом, в результате хирургического лечения может происходить снижение уровня общей смертности, связанной с эпилепсией [18].

Хирургическое лечение эпилепсии также способствует снижению выраженности симптомов депрессии и тревоги, нередко ассоциированных с ФРЭ. Также показано, что у женщин после оперативного лечения может наблюдаться повышение фертильности и частоты наступления беременности [19]. В конечном счете, наиболее очевидным основанием для рассмотрения возможности хирургического лечения является улучшение качества жизни пациента, позволяющее ему стать более независимым и вовлеченным в жизнь общества.

Комплекс диагностических исследований, которые проводятся при подозрении на ФРЭ, включает электроэнцефалограмму (ЭЭГ), нейровизуализационные исследования и нейропсихологическое тестирование [15, 20]. Для оценки наличия фокальной эпилепсии необходимо обследование в стационаре в специализированном отделении мониторинга эпилепсии с длительной видео-ЭЭГ-записью для классификации типа (типов) приступов и адекватной хирургической локализации. Наличие межприступных и иктальных эпилептиформных разрядов может помочь в определении локализации эпилептогенной зоны – области головного мозга, в которой происходит генерация фокальной судорожной активности. Семиология приступов и оценка поведения пациента во время эпилептической активности могут иметь решающее значение для латерализации и локализации области возникновения приступа.

Отдельным пациентам с фокальной эпилепсией на основании данных анамнеза, а также типа приступов и наличия сопутствующих заболеваний могут потребоваться дополнительные диагностические исследования, включая определение аутоантител в сыворотке крови

и в спинномозговой жидкости, а также проведение генетического тестирования.

Диагностические исследования, выполняемые в рамках предоперационного обследования пациентам с эпилепсией в зависимости от клинической картины, могут включать:

- рутинную ЭЭГ в состоянии сна и бодрствования;
- видео-ЭЭГ-мониторинг;
- внутричерепной (инвазивный) ЭЭГ-мониторинг;
- магнитно-резонансную томографию (МРТ) головы;
- позитронно-эмиссионно томографическое сканирование с 2-Дезокси-2-18F-дезоксиглюкозой;
- субтракционную иктальную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, корегистрированную с МРТ;
- функциональную МРТ;
- магнитоэнцефалографию;
- интраоперационную электрокортикографию;
- нейропсихологические исследования [4, 5, 15].

Рассмотрение вопроса о хирургическом лечении начинается с момента установления диагноза ФРЭ у лиц с фокальными приступами. У взрослых пациентов могут быть рассмотрены несколько стратегий хирургического лечения ФРЭ. При фокальных приступах определяются инвалидизирующие в медицинском, физическом и социальном плане эпилептические синдромы, которые поддаются хирургическому лечению. Потенциально подходящим пациентам проводится соответствующее диагностическое обследование для определения вида приступов, основной этиологии, сопутствующих состояний [15].

К сожалению, срок между постановкой диагноза ФРЭ и нейрохирургическим вмешательством по поводу эпилепсии часто растягивается и достигает 20 и более лет [21, 22]. Подобная задержка может негативно сказаться на психосоциальном развитии пациента и его возможности стать полноценным членом общества.

К хирургически устранимым эпилептическим синдромам относят:

- эпилепсию медиальной височной доли;
- эпилепсию с эпилептогенным структурным поражением (Lesional epilepsy);
- МРТ-негативную фокальную эпилепсию [23].

Височная эпилепсия

Наиболее распространенной хирургической стратегией при ФРЭ является фокальная резекция коры головного мозга в области возникновения приступа и его начального распространения. У взрослых пациентов с фокальными приступами чаще всего это переднемедиальная височная доля, включая миндалину и гиппокамп. Наиболее распространенной патологией является МВС с очаговой потерей нейронов гиппокампа [16, 17].

Объем хирургической резекции определяется предоперационным исследованием, включающим запись иктальной ЭЭГ и использование нейровизуализирующих методов. В некоторых учреждениях выполняется «стандартная передняя височная лобэктомия», при этом по результатам предоперационной оценки определяются края фокальной резекции коры головного мозга [15, 17]. Операция включает резекцию неокортекса передней височной доли и амигдалогиппокампэктомию. Для оценки латерализации и локализации приступов проводят запись ЭЭГ и МРТ головы во время приступов и в межприступные периоды. Объем передней височной резекции определяется потенциальным негативным влиянием на речь и зрение.

В ряде центров выполняется «индивидуальная» резекция коры головного мозга, при которой для определения направления иссечения может использоваться интраоперационная электрокортикография и функциональное картирование речевой коры [6, 14]. Дополнительное оперативное лечение эпилепсии медиальной височной доли включает выполнение селективной амигдалогиппокампэктомии, которая ограничивается иссечением неокортекса височной доли [18].

В качестве критериев оценки послеоперационных исходов и эффективности лечения эпилепсии рассматриваются следующие: прекращение приступов, прекращение приема противосудорожных препаратов, нейропсихологические и психиатрические исходы. Отсутствие приступов является наиболее важным предиктором улучшения качества жизни, связанного со здоровьем.

Для оценки снижения эпилептической активности используются системы классификации ILAE и Engel [21]. Полученные результаты можно интерпретировать в формате ранговой шкалы по категориям «прекращение приступов» и «сохранение приступов». Оценка может проводиться в конкретных временных точках после оперативного вмешательства либо ежегодно. Полученные данные позволяют построить модель пропорционального риска [22, 23].

Оценки эффективности различных хирургических стратегий лечения пациентов с мезиальной височной эпилепсией противоречивы. Важно отметить, что у большинства пациентов наблюдается значительное снижение частоты приступов при любом из оперативных подходов. M.G. Brown и соавт. (2018) для лечения эпилепсии, связанной с МВС, предложили использование лазерной интерстициальной термотерапии под контролем МРТ [24]. Это минимально инвазивная процедура, которая эффективна у таких пациентов, при ее выполнении отмечаются значительно лучшие нейрокогнитивные результаты в отличие от передней височной лобэктомии [25].

Безопасность и эффективность хирургического лечения эпилепсии медиальной височной доли были оценены в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [9]. Установлено, что результаты хирургического лечения превосходили эффективность оптимальной медикаментозной терапии в исследовании III фазы с включением 80 пациентов с височной эпилепсией. Через один год кумулятивная доля пациентов, у которых отсутствовали фокальные приступы с нарушением сознания, была значительно выше в группе больных, которым выполнялась операция, чем в группе фармакотерапии (58% в сравнении с 8% соответственно) [26]. Показатели качества жизни также были выше в группе хирургического лечения.

Согласно результатам РКИ, примерно у 75% пациентов с эпилепсией медиальной височной доли приступы отсутствуют в течение длительного периода наблюдения после хирургического вмешательства в случаях, когда по результатам МРТ выявляются изменения, соответствующие МВС (фокальная атрофия гиппокампа с/без гиперинтенсивности мезиального височного сигнала,

определяемого с помощью FLAIR). При этом показано, что лучшими предикторами благоприятного исхода после операции являются выявление МВС на МРТ, совпадение локализации по результатам скальповой ЭЭГ и МРТ, выявленный на ПЭТ гипометаболизм, совпадающий по локализации с областью происхождения приступа в височной доле, и меньшая продолжительность эпилептических приступов [27].

Приблизительно у 90% пациентов с односторонним МВС, обнаруженным с помощью МРТ и совпадающим с межприступными эпилептиформными разрядами, после хирургического лечения эпилепсии приступы отсутствуют либо наблюдается только аура или приступы, купируемые приемом ПСП [22].

В качестве предикторов неблагоприятного послеоперационного исхода рассматриваются нормальные результаты МРТ головы, идентифицированный на МРТ двусторонний МВС, битемпоральные эпилептиформные разряды, нормальные результаты ПЭТ-исследования, а также наличие клинической семиологии, свидетельствующей о приступах, источником которых является область, располагающаяся вне височной доли [23].

В исследовании D.B. Burkholder и соавт. (2014), в которое были включены 87 пациентов с нормальной МРТ, перенесших переднюю височную лобэктомию, у 55% результат был охарактеризован как отличный: у них было отмечено отсутствие приступов или наличие только ауры [28].

Послеоперационный исход у пациентов с локализованной аномалией височной доли на ПЭТ и нормальной МРТ может быть эквивалентен таковому у пациентов с односторонним гиппокампальным склерозом, выявленным на МРТ. В одной из серий случаев у 76% пациентов с гипометаболизмом височной доли на ПЭТ и нормальной МРТ после операции приступы отсутствовали [29].

В целом в настоящее время хирургическое лечение эпилепсии проводится реже, чем это представляется необходимым, несмотря на результаты РКИ, которые демонстрируют превосходство хирургических методов над «лучшей» медикаментозной терапией [9, 26]. Популяционное исследование с использованием общенациональной выборки пациентов в стационарах США показало, что с 1990 по 2008 г. было проведено 6653 резекции, в течение этого периода не было выявлено тенденции к увеличению количества проводимых операций [30]. Отмечен ряд обстоятельств, по которым пациентов не направляют в центры комплексного лечения эпилепсии: обеспокоенность по поводу возможных осложнений, связанных с операцией, а также отношение неврологов к хирургическому лечению как к крайней мере [31–34].

Следует отметить, что большинство периоперационных осложнений являются относительно слабыми или преходящими; значительно выраженные нежелательные явления, связанные с хирургическим лечением, встречаются относительно редко [34].

Показано, что прогностическую значимость могут иметь индивидуальные характеристики пациента (возраст, особенности симптоматики приступов, их вариабельность, а также генетические факторы), результаты инструментальных исследований (наличие патологического очага на МРТ и локализация эпилептогенной активности по данным ЭЭГ), особенности хирургического вмешательства (границы резекции, техника операции), а также различные комбинации этих параметров, то есть согласованность (конкордантность) результатов аппаратной визуализации и нейрофизиологических данных [14].

Клинически значимые благоприятные прогностические признаки, которые были подтверждены во многих отдельных исследованиях, – это симптомокомплекс, указывающий на четкую локализацию и латерализацию очага, односторонний и однофокальный характер поражения и расположение его в височной доле, конкордантность данных ЭЭГ и МРТ, а также полное удаление предполагаемой эпилептогенной зоны во время оперативного вмешательства [35].

Кроме того, существуют параметры, которые одними авторами расценивались как прогностические, однако в работах других авторов их прогностическая значимость не подтвердилась. К ним относят клонико-тонические приступы с переходом от фокальных к билатеральным (Focal to Bilateral Tonic-Clonic Seizures, FBTCS) [36–38] и возраст начала эпилепсии [37, 39].

Тем не менее точное прогнозирование прекращения эпилептических приступов на дооперационном этапе до настоящего времени остается затруднительным. Перспективным направлением представляется применение моделей машинного обучения [36].

Использование других предложенных разработок, в частности, номограммы хирургии эпилепсии (Epilepsy Surgery Nomogram) и модифицированной шкалы отсутствия приступов (Seizure Freedom) оказались не более эффективными, чем эвристические прогнозы врачей-клиницистов [38, 40].

Известно, что хирургическое лечение эпилепсии при наличии патологического очага сопряжено с более благоприятными послеоперационными исходами [41–44] и что для достижения оптимального эффекта требуется полное удаление патологического очага [42, 43, 45]. Тем не менее в подавляющем большинстве исследований эти факторы не были учтены.

Метаанализ данных 1999 пациентов из 35 исследований показал, что результаты височной резекции у пациентов с поражением, видимым на МРТ, выполненной после стереоэлектроэнцефалограммы (СЭЭГ), были лучше, чем при применении субдурального сетчатого электрода (прекращение приступов при применении субдуральной сетки наблюдалось у 51.5–61.9%, после СЭЭГ – у 64.4–81.6%) [46]. Однако результаты могут быть искажены вследствие систематической ошибки выборки, а также в связи с различиями в показаниях к применению этих методов. Взаимодействия различных параметров друг с другом в метаанализах формально не были исследованы, за исключением конкретных подгрупп пациентов и конкордантности данных инструментальной визуализации и ЭЭГ.

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует, несмотря на то что хирургическое вмешательство является эффективным методом лечения ФРЭ, так как контроля над приступами удается достичь примерно у 70% оперированных пациентов, примерно у 30% пациентов в конечном итоге происходят рецидивы заболевания, вновь возникают приступы эпилепсии [36, 42]. Неоправ-

данная задержка в направлении пациентов с хирургически излечимыми эпилептическими синдромами на выполнение операции может иметь негативные последствия для их психосоциального развития и качества жизни. К настоящему времени раннее хирургическое лечение фармакорезистентных судорожных заболеваний считается обоснованным, поскольку ФРЭ может быть прогрессирующим заболеванием, приводящим к летальному исходу вследствие иктальных травм [47, 48].

Следует отметить, что в последние десятилетия значительного улучшения результатов хирургического лечения эпилепсии не отмечается. Отсутствие прогресса в этом направлении подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на поиск критериев прогноза эффективности хирургического лечения эпилепсии.

Литература

1. Zack M.M. et al. National and state estimates of the numbers of adults and children with active epilepsy – United States, 2015 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2017. – V. 66. – P. 821–825. DOI: 10.15585/mmwr.mm6631a1.
2. Asranna A. et al. Trends in pediatric epilepsy surgery: a lower-middle-income country perspective // Acta Neurol. Scand. – 2021. – V. 143 (5). – P. 521–529. DOI: 10.1111/ane.13393.
3. Малышев С.М. и др. Детерминанты качества жизни у взрослых пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2021. – Т. 13. – № 1. – С. 144–145. [Malyshev S.M. et al. Determinants of quality of life in adult patients with drug-resistant focal epilepsy // Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov. – 2021. – V. 13. – No 1. – P. 144–145]. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.044.
4. Ahmad S. et al. Surgical Treatments of Epilepsy // Semin Neurol. – 2020. – V. 40. –No 6. – P. 696–707. DOI: 10.1055/s-0040-1719072.
5. Alim-Marvasti A. et al. Multimodal prognostic features of seizure freedom in epilepsy surgery // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2022. – V. 93. – P. 499–508. DOI: 10.1136/jnnp-2021-327119.
6. Joris V. et al. Brain Surgery for Medically Intractable Epilepsy // Adv. Pediatr. – 2022. – V. 69. – No 1. – P. 59–74. DOI: 10.1016/j.yapd.2022.03.014.
7. Braams O.B. et al. Epilepsy surgery in children: no further threat to theory of mind // Epileptic Disord. – 2019. – V. 21. – No 2. – P. 166–176. DOI: 10.1684/epd.2019.1053.
8. Delev D. et al. Surgical treatment of extratemporal epilepsy: results and prognostic factors // Neurosurgery. – 2019. – V. 84. – No 1. – P. 242–252. DOI: 10.1093/neuros/nyy099.
9. Engel J. et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomised trial // JAMA. – 2012. – V. 307. – P. 922–930. DOI: 10.1001/jama.2012.220.
10. Russ S.A. et al. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder // Pediatrics. – 2012. – V. 129. – P. 256–264. DOI: 10.1542/peds.2010-1371.
11. Hesdorffer D.C. et al. Research implications of the Institute of Medicine report, epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding // Epilepsia. – 2013. – V. 54. – P. 207–216. DOI: 10.1111/epi.12056.
12. Falco-Walter J.J. et al. The new definition and classification of seizures and epilepsy // Epilepsy Res. – 2018. – V. 139. – P. 73–79. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015.
13. Fisher R.S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // Epilepsia. – 2014. – V. 55. – P. 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550.
14. Uda T. et al. Surgical Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy Focusing on Anatomical Understanding // No Shinkei Geka. – 2023. – V. 51 (1). – P. 105–114. DOI 10.11477/mf.1436204721.
15. Jette N. et al. Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice // Lancet Neurol. – 2016. – V. 15. – P. 882–894. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30127-2.
16. Jobst B.C. et al. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review // JAMA. – 2015. – V. 313. – P. 285–293. DOI: 10.1001/jama.2014.17426.
17. Engel J. et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons // Neurology. – 2003. – V. 60. – P. 538–547. DOI: 10.1212/01.WNL.0000055086.35806.2D.
18. Sperling M.R. et al. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery // Neurology. – 2016. – V. 86. – P. 1938–1944. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002700.
19. Fabris R.R. et al. Drug-resistant focal epilepsy in women of childbearing age: reproduction and the effect of epilepsy surgery // Epilepsy Behav. – 2016. – V. 60. – P. 17–20. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.04.002.
20. Junna M.R. et al. Prognostic importance of risk factors for temporal lobe epilepsy in patients undergoing surgical treatment // Mayo Clin. Proc. – 2013. – V. 88. – P. 332–336. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.011.
21. Trinka E. et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus // Epilepsia. – 2015. – V. 56. – P. 1515–1523. DOI: 10.1111/epi.13121.
22. Bell G.S. et al. Factors affecting seizure outcome after epilepsy surgery: an observational series // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2017. – V. 88. – P. 933–940. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316211.
23. De Tisi J. et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study // Lancet. – 2011. – V. 378. – P. 1388–1395. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8.
24. Brown M.G. et al. Curative and palliative MRI-guided laser ablation for drug-resistant epilepsy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2018. – V. 89. – P. 425–433. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316003.
25. Shimamoto S. et al. Laser interstitial thermal therapy in drugresistant epilepsy // Curr. Opin. Neurol. – 2019. – V. 32. – P. 237–245. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000662.

26. Wiebe S. et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 311–318. DOI: 10.1056/nejm200108023450501.
27. Radhakrishnan K. et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study // Neurology. – 1998. – V. 51. – P. 465–471. DOI: 10.1212/WNL.51.2.465.
28. Burkholder D.B. et al. Interictal scalp electroencephalography and intraoperative electrocorticography in magnetic resonance imagingnegative temporal lobe epilepsy surgery // JAMA Neurol. – 2014. – V. 71. – P. 702–709. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.585.
29. LoPinto-Khoury C. et al. Surgical outcome in PETpositive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy // Epilepsia. – 2012. – V. 53. – P. 342–348. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03359.x.
30. Jette N. et al. Refractory epilepsy is a life-threatening disease: lest we forget // Neurology. – 2016. – V. 86. – P. 1932–1933. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002707.
31. Engel J. Why is there still doubt to cut it out? // Epilepsy Curr. – 2013. – V. 13. – P. 198–204. DOI: 10.5698/1535-7597-13.5.198.
32. Roberts J.I. et al. Neurologists' knowledge of and attitudes toward epilepsy surgery: a national survey // Neurology. – 2015. – V. 84. – P. 159–166. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001127.
33. Berg A.T. et al. The changing landscape of epilepsy surgery: no longer the "last resort" // Neurology. – 2018. – V. 91. – P. 55–56. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005764.
34. Hader W.J. et al. Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring // Epilepsia. – 2013. – V. 54. – P. 840–847. DOI: 10.1111/epi.12161.
35. Baud M.O. et al. Recurrent secondary generalization in frontal lobe epilepsy: predictors and a potential link to surgical outcome? // Epilepsia. – 2015. – V. 56. – P. 1454–1462. DOI: 10.1111/epi.13086.
36. Senders J.T. et al. Machine learning and neurosurgical outcome prediction: a systematic review // World Neurosurg. – 2018. – V. 109. – P. 476–486. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.149.
37. Yun C.H. et al. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis // Epilepsia. – 2006. – V. 47. – P. 574–579. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00470.x.
38. Jehi L.K. et al. Development and validation of nomograms to provide individualised predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery: a retrospective analysis // Lancet Neurol. – 2015. – V. 14. – P. 283–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70325-4.
39. Ivanovic J., Larsson P.G., Østby Y. et al. Seizure outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI and without specific histopathology // Acta Neurochir. – 2017. – V. 159. – P. 757–766. DOI: 10.1007/s00701-017-3127-y.
40. Gracia C.G. et al. Predicting seizure freedom after epilepsy surgery, a challenge in clinical practice // Epilepsy Behav. – 2019. – V. 95. – P. 124–130. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.03.047.
41. Krucoff M.O. et al. Rates and predictors of success and failure in repeat epilepsy surgery: a meta-analysis and systematic review // Epilepsia. – 2017. – V. 58. – P. 2133–2142. DOI: 10.1111/epi.13920.
42. Widjaja E. et al. Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery: systematic review and meta-analyses // Neurology. – 2020. – V. 94. – P. 311–321. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008966.
43. Harward S.C. et al. Seizure outcomes in occipital lobe and posterior quadrant epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis // Neurosurgery. – 2018. – V. 82. – P. 350–358. DOI: 10.1093/neuros/nyx158.
44. Pellino G. et al. Epilepsy in isolated parenchymal neurocutaneous melanosis: a systematic review // Epilepsy Behav. – 2020. – V. 107. – P.107061. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107061.
45. Chen J. et al. Predictors of seizure recurrence in patients with surgery for focal cortical dysplasia: pairwise and network meta-analysis and trial sequential analysis // Childs Nerv. Syst. – 2019. – V. 35. – P. 753–767. DOI: 10.1007/s00381-019-04124-0.
46. Toth M. et al. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: a systematic review and meta-analysis // Seizure. – 2019. – V. 70. – P. 12–19. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.06.022.
47. Gomez-Alonso J. et al. Temporal lobe epilepsy is a progressive neurologic disorder: time means neurons! // Neurology. – 2010. – V. 74. – P. 347. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c77745.
48. Engel J. Evolution of concepts in epilepsy surgery // Epileptic Disord. – 2019. – V. 21. – P. 391–409. DOI: 10.1684/epd.2019.1091.

DOI: 10.48612/cgma/g1dn-5nrx-e8af

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ОКТОГЕНАРИЕВ

М.С. Черняева[1, 2, 3*], И.А. Константинова[4], Е.А. Моисеева[3], М.А. Фокина[5], Е.А. Галабурда[5], Л.А. Егорова[1], О.М. Масленникова[1], Н.В. Ломакин[2, 6], Д.А. Сычев[2]

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

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

[3] ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» ДЗМ, Москва

[4] ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва

[5] ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», Москва

[6] ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

FEATURES OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOTHERAPY IN OCTOGENARIANS

M.S. Cherniaeva[1, 2, 3*], I.A. Konstantinova[4], E.A. Moiseeva[3], M.A. Fokina[5], E.A. Galaburda[5], L.A. Egorova[1], O.M. Maslennikova[1], N.V. Lomakin[2, 6], D.A. Sychev[2]

[1] Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

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

[3] Hospital for War Veterans No 2, Moscow, Russia

[4] Research Institute of Pulmonology, FMBA, Moscow, Russia

[5] Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

[6] Central Clinical Hospital with Out-Patient Unit, Department of President Affairs, Moscow, Russia

***E-mail:** Doctor@Cherniaeva.ru

Аннотация

Согласно прогнозам Организации Объединенных Наций, количество октогенариев увеличивается. К факторам, способствующим увеличению продолжительности жизни, относится улучшение оказания медицинской помощи, в частности фармакотерапии. Стоит отметить, что организм октогенариев претерпевает физиологическую инволюцию, в результате которой возникают возраст-ассоциированные заболевания и изменяются фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств, что, в свою очередь, может оказать влияние на фармакобезопасность. Кроме того, у пациентов старше 80 лет есть тенденция к увеличению полипрагмазии на фоне уменьшения полиморбидности, способствующая развитию нежелательных лекарственных реакций, лекарственных взаимодействий и «фармакологических каскадов». В связи с этим в данной возрастной когорте необходим пересмотр фармакотерапии с помощью различных фармакологических инструментов, что будет содействовать снижению назначения количества ненадлежащих лекарственных средств и способствовать активному долголетию.

Ключевые слова: октогенарии, фармакобезопасность, фармакокинетика, фармакодинамика, полиморбидность, полипрагмазия.

Annotation

The data from the United Nations indicate that population of octogenarians is constantly increasing. Factors contributing to this increase in life expectancy are the improved medical care and, in particular, pharmacotherapy. It is worth noting that the body of octogenarians undergoes physiological involution, which results in age-associated diseases and changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics what, in turn, can affect pharmacosafety. In addition, patients over 80 develop such a tendency as the increase in polypragmasy under the decrease in polymorbidity, which contributes to the development of adverse drug reactions, drug interactions and "pharmacological cascades". In this regard, it is necessary to revise pharmacotherapy using various pharmacological tools in this age cohort. It will help to reduce the intake of inappropriate medicine and promote active longevity.

Keywords: octogenarians, pharmacosafety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, polymorbidity, polypharmacy.

Ссылка для цитирования: Черняева М.С., Константинова И.А., Моисеева Е.А., Фокина М.А., Галабурда Е.А., Егорова Л.А., Масленникова О.М., Ломакин Н.В., Сычев Д.А. Особенности физиологии и фармакотерапии октогенариев. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 92–99.

Введение

Люди старшего поколения – носители знаний и опыта, вносят существенный вклад в интеллектуальный потенциал и социально-экономическое развитие Российской Федерации (РФ), в связи с чем возникает необходимость понять, кто такой пожилой человек и в чем заключаются изменения физиологии организма, которые приводят к возникновению возраст-ассоциированных заболеваний и, как следствие, к особенностям фармакотерапии.

По прогнозам Организации Объединенных Наций (ООН) предполагается, что число людей 80 лет и старше увеличится в три раза – с 143 млн в 2019 г. до 426 млн в 2050 г. [1]. Одним из факторов, влияющих на увеличение продолжительности жизни, является качество оказания медицинской помощи, в том числе фармакотерапия, так как с увеличением возраста количество заболеваний у человека значительно увеличивается, из-за чего повышается риск полипрагмазии и возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР), которые могут влиять на продолжительность жизни.

Октогенариями (от лат. octogenarius – «содержащий 80») считаются люди в возрасте от 80 до 89 лет [2]. Ранее информации об особенностях физиологии и фармакотерапии октогенариев было не так много, что обусловлено их небольшим количеством в популяции. Однако продолжительность жизни растет, а вместе с тем увеличивается и количество пожилых пациентов, в том числе старше 80 лет, потому авторами был проведен поиск и обобщена информация по этому вопросу. В статье рассмотрены возрастная периодизация взрослого населения, демография пожилого населения в мире и РФ, физиология старения, принципы фармакотерапии пожилого населения с акцентом на пациентов старше 80 лет.

Цель исследования – обобщить информацию относительно особенностей физиологии и фармакотерапии у октогенариев.

Возрастная периодизация взрослого населения

Четких рамок возрастной периодизации взрослого населения не существует, критерии могут отличаться в зависимости от страны и организации, которая проводит возрастную периодизацию. Например, Всемирная организация здравоохранения предлагает следующую классификацию взрослого населения: 25–44 года – молодой человек; 45–59 лет – средний возраст; 60–74 года – пожилой человек; 75–89 лет – старческий возраст; 90 и более лет – долгожитель [3, 4]. Согласно классификации ООН: 25–64 года – лица трудоспособного возраста, 65–74 года – пожилой человек, 75–89 лет – старый человек, 90 и старше – долгожитель [3, 5].

Согласно Приказу Роспотребнадзора от 07.07.2020 N 379 [6], в РФ принята следующая возрастная периодизация взрослого населения: 25–44 года – молодой возраст (молодость), 45–59 лет – средний возраст (зрелость), 60–74 года – пожилой возраст (ранняя старость), 75–89 лет – старческий возраст (старость), 90 и более лет – возраст долгожителей (поздняя старость).

Возраст 80 лет и старше по различным классификациям входит в состав старческого возраста и является переходным периодом между старческим и возрастом долгожителей. Классификации, которая бы выделяла в отдельную группу людей старше 80 лет, нами не было найдено.

Демография пожилого населения в мире и РФ

Во всем мире доля пожилых людей (лиц в возрасте 65 лет и старше), составлявшая в 1980 г. менее 6% от общей численности населения, в 2017 г. превысила 8%; ожидается, что к 2050 г. доля этого населения в общей численности населения мира удвоится и превысит 16% [5]. В 2019 г. впервые в истории мира людей в возрасте 65 лет и старше стало больше, чем детей в возрасте до 5 лет. Предполагается, что число людей в возрасте 80 лет и старше увеличится в три раза к 2050 г., то есть с 143 млн в 2019 г. до 426 млн в 2050 г. [1].

В Европе в 2015 г. доля населения в возрасте 65 лет и старше составляла 18% от всего населения Европы, в Северной Америке – 15%. Прогнозируется, что в 2050 г. в Европе и Северной Америке доля пожилых людей будет 28 и 23% соответственно. Что касается стран Азии, Латинской Америки и Карибского бассейна, в 2050 г. доля людей 65 лет и старше увеличится до 18% в Азии, до 20% в Латинской Америке и в странах Карибского бассейна [5].

В Соединенных Штатах Америки также наблюдается старение населения. По прогнозам международной организации «Серебряная экономика» (The Silver Economy), в период с 2000 по 2050 г. число людей в возрасте 85 лет и старше увеличится на 350% [7].

По данным Союза международных ассоциаций (Union of International Associations, UIA), ожидается, что в 2025 г. в Евросоюзе людей старше 80 лет будет 13 млн человек, а это на 4.3 млн больше, чем 40 лет назад. В Швеции предполагается, что в 2025 г. число людей старше 65 лет увеличится почти на 300 тысяч [8], а число людей старше 80 лет в течение следующих двух десятилетий увеличится примерно с полумиллиона до 800 тысяч. В Швеции самая высокая доля людей в возрасте 80 лет и старше среди стран – членов Евросоюза: 5.3% населения [7].

Согласно переписи населения в Англии и Уэльсе, численность населения в возрасте от 75 до 79 лет увеличилась примерно на 110 тысяч человек (4.5%) в период с середины 2022 г. по середину 2023 г. [9]. В Китае прогнозируется, что с 2015 до 2035 г. доля пожилых людей удвоится (до 20%); к 2050 г. число пожилых людей будет больше 400 млн, а престарелых – 95 млн человек [10]. В 2020 г. население Китая в возрасте 60 лет и старше составило 18.7% (рост на 5.44 пункта к уровню 2010 г.) [10]. По данным организации «Серебряная экономика», в странах Евросоюза к 2050 г. численность населения в возрасте 80 лет и старше достигнет 101 млн [7].

В России в 2021 г. доля людей в возрасте 65 лет и старше составила 15.8% [11]. По данным доклада Министерства труда РФ, численность населения старше трудоспособного возраста (мужчины в возрасте 63 лет и старше, женщины в возрасте 58 лет и старше) составила 34.6 млн человек (23.6% населения страны) [12]. По прогнозу Министерства труда РФ численность граждан в возрасте 60–65 лет к 2046 г. повысится до 37.3 млн человек (26.9%) [12]. Данные единой межведомственной информационно-статистической системы указывают на то, что число людей старше 80 лет в РФ увеличилось с 3.1% от всего населения РФ в 2012 г. до 4% от всего населения РФ в 2021 г. В 2023 г. число людей старше 80 лет несколько снизилось (до 3.4%), что было обусловлено пандемией COVID-19 [13].

Демографическая ситуация как во всем мире, так и в РФ показывает тенденцию к старению населения, причем из-за увеличения доли не только людей старше 60 лет, но и октогенариев.

Физиология старения

Старение – это генетически обусловленный процесс. С возрастом состояние здоровья человека ухудшается, при этом чем старше человек, тем больше различий не только в физическом здоровье, но и в психоэмоциональной сфере, функциональной активности и, как следствие, социальном статусе.

Изменения в опорно-двигательном аппарате начинаются с 60 лет. Потеря мышечной массы составляет 10% за каждое оставшееся десятилетие [14]. По различным данным, снижение мышечной массы отмечается у 15% мужчин и почти у 24% женщин в возрастной группе от 60 до 70 лет. У лиц старше 80 лет данный показатель достигает 50% [15], из-за чего увеличивается риск падений и травматизации пожилых людей. В суставах синовиальная оболочка истончается, уменьшается количество синовиальной жидкости, формируется субхондральный склероз, снижается степень конгруэнтности суставов, что приводит к снижению подвижности в суставах и возникновению болевого синдрома. Что касается костной массы, то с возрастом она уменьшается вследствие того, что начинает преобладать резорбция кости над ее образованием, возникает остеопения из-за изменения работы паращитовидных желез, нарушения всасывания кальция в кишечнике и замедления активации витамина D. Повышенная активность остеокластов приводит к нарушению микроархитектоники кости из-за перфорации трабекул [14]. Все эти факторы приводят к тому, что снижается прочность костей, а также нарушается функция костно-мышечной системы, и это способствует развитию синдрома гипомобильности.

Основная причина инвалидизации и смертности пожилых людей – заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с тромбозами: инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии. У лиц старше 75 лет риск тромбозов удваивается [16]. Риск заболеваний сердечно-сосудистой системы увеличивается из-за изменения системы гемостаза: повышается уровень прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов VII и VIII) и ингибиторов фибринолитической системы (ингибитора активатора плазминогена 1 и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза). Также вклад в увеличение риска тромбозов вносят ухудшение реологических свойств крови (из-за ригидности эритроцитов и увеличения вязкости плазмы) и эндотелиальная дисфункция, которая возникает из-за хронического воспаления, нарушения привычного равновесия между оксидативным стрессом и антиоксидантной защитой, что, в свою очередь, способствует формированию атеротромбоза [16]. Что касается сердечной мышцы, то с возрастом происходит ремоделирование миокарда: снижается систолическая функция, а к 70 годам нарушается диастолическая функция, что было выявлено у 85% пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой системы [17]. Одна из причин нарушений диастолы – возрастной фиброз миокарда, что приводит к увеличению ригидности и снижению растяжимости камеры левого желудочка. Нарушение диастолической функции может приводить к развитию хронической сердечной недостаточности, которая наблюдалась в 0.3% случаев среди пациентов 20–29 лет, и в 70% случаев у пациентов старше 90 лет [18]. При старении сердца происходит потеря пейсмейкерных клеток в синусовом узле (к 70 годам остается меньше 10% клеток) и в атриовентрикулярном узле. В атриовентрикулярном и синусовом узлах откладываются кальций, коллагеновые волокна и жировая ткань, что может привести к нарушению ритма сердца. Более частное нарушение ритма – фибрилляция предсердий. В группе пациентов 40–50 лет распространенность фибрилляции предсердий составляет 0.5% и увеличивается до 15% у пациентов в возрасте старше 80 лет [19].

Старение нервной системы происходит на макро- и микроуровнях. Снижается вес головного мозга из-за гипотрофии серого и белого вещества, также уменьшается количество нейронов и происходит замещение глией. Атрофические процессы приводят к нарушению кровообращения, из-за чего возникают изменения состава липидов, что, в свою очередь, приводит к снижению вязкости мембран, усилению активности свободнорадикальных процессов, которые повреждают мембраны и ядра клеток, что является причиной увеличения количества мутантных клеток. Уменьшаются количество дендритов, их отростков и плотность синапсов. Наблюдается увеличение нейрофибриллярных сплетений, увеличивается количество невритических бляшек и отложений амилоида. В периферической и автономной нервных системах при старении уменьшается количество чувствительных и двигательных нейронов, увеличивается фиброзирование волокон из-за демиелинизации. Также происходит снижение количества нейромедиаторов, вследствие чего снижается активность серотонинергических, дофаминергических и адренергических нейронов. С возрастом увеличивается утрата рецепторов клетками [20]. В возрасте 80–90 лет гибель нейронов в разных отделах головного мозга достигает 32–48% [20]. В процессе старения постепенно снижаются высшие психические функции – восприятие, память, мышление, внимание. Уменьшаются скорость обработки информации, объем оперативной памяти, способность к обучению и запоминанию. У некоторых людей отмечается снижение памяти с 50–60 лет [20]. Изменение высших психических функций приводит к ригидности мышления и консерватизму. Часто пожилые люди сталкиваются с трудностями приспособления к изменениям в собственной жизни, что вызывает беспокойство и, следовательно, стремление придерживаться привычных моделей поведения. Все это может привести к развитию психических расстройств. Частота психических расстройств увеличивается от 40–50% у 50-летних до 70% к 90-летнему возрасту. Но в помощи психиатра нуждаются лишь 40% [21].

Прогрессивное старение слухового аппарата со снижением работоспособности обычно начинается в возрасте 50 лет. Эти изменения называются пресбиакузис. Снижение слуха происходит постепенно и симметрично во всем слуховом аппарате, в результате чего организм успевает приспособиться к изменениям и снижение слуха замечается не сразу. В патогенезе пресбиакузиса лежит несколько механизмов. Во-первых, это гибель наружных волосковых клеток в нижнем витке улитки и, следовательно, вторичная дегенерация ассоциированных нейронов. Во-вторых, гибель нейронов на всем протяжении завитков улитки. В-третьих, в основе патогенеза может лежать нарушение кровообращения в слуховом аппарате, что приводит к атрофии сосудистой полоски. И, в-четвертых, возможны механические изменения слухового аппарата, например отосклероз или нарушение целостности барабанной перепонки и т.д. [22]. В основном снижение слуха носит смешанный характер. В среднем снижение слуха имеется у 37% пациентов в возрасте 61–70 лет,

у 2/3 пациентов старше 70 лет, и у более 80% пациентов старше 85 лет [23].

С возрастом также возникает пресбиопия – постепенное снижение зрения. Снижается аккомодационная способность глаза, которая проявляется ухудшением остроты зрения на близком расстоянии. Чаще проблемы со зрением начинают возникать у людей старше 50 лет [24]. Снижение зрения – это мультифакториальное явление, но точный механизм до сих пор не ясен. С возрастом снижается метаболизм в тканях глаза, что приводит к окислительному стрессу, вследствие чего возникают нейрональная дегенерация и ретинопатия. Также наблюдаются изменения в цилиарной мышце, то есть она становится более ригидной, из-за чего хрусталик становится более сферичным и нарушается аккомодация зрения. Кроме того, с возрастом (к 60–75 годам) резко снижается эластичность капсулы хрусталика, что, в свою очередь, препятствует изменению его формы [22]. Так как аккомодация сильно влияет на гемо- и гидродинамику глаза, то из-за изменений хрусталика, а именно его увеличения в области экватора, возникает повышение внутриглазного давления, что лежит в основе патогенеза первичной глаукомы. Возникает небольшое сужение зрачка, в результате чего уменьшается поступление светового потока на сетчатку глаза, что приводит к снижению четкости ретинального изображения [21]. При пресбиопии происходит снижение межнейрональных взаимодействий, снижается активность слоев сетчатки, возникают признаки утомления зрительной системы, снижается уровень бинокулярного взаимодействия (уменьшение пределов фузионного рефлекса) [22]. Изменения в органе зрения могут приводить к такому заболеванию, как катаракта, которая встречается более чем в 50% случаев среди людей старше 60 лет и почти у 100% людей старше 80 лет [22].

Возрастным изменениям подвергается и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Уменьшается прочность эмали и дентина, происходит стирание зубов. К 45 годам имеется выраженная стертость резцов и жевательных зубов, выпадение отдельных коренных зубов; с 50 лет – постепенное кратерообразное углубление центрального отдела жевательных зубов; к 60 годам – значительная стертость выравнивает поверхность жевательных зубов [25]. Уменьшается секреция слюнных желез из-за их атрофии, также атрофические процессы происходят и в слизистой оболочке пищевода; мышечная оболочка пищевода сегментарно замещается соединительной тканью, из-за чего уменьшаются тонус, сила и скорость сокращения пищевода, формируется дискинезия пищевода по гипотоническому или спастическому вариантам, возможно формирование дивертикулов. Изменения пищевода приводят к затруднению продвижения пищеводного комка. В желудке мышечные волокна подвергаются жировому перерождению, из-за чего снижается его сократительная способность, а также кровоснабжение желудка, возникает демиелинизация нервных волокон, иннервирующих желудок, что влечет за собой нарушение выработки желудочного сока. Первые признаки морфологических изменений в поджелудочной железе возникают в возрасте 40–50 лет: начинает снижаться кровоток, что приводит к началу атрофии поджелудочной железы. В 55–60 лет на фоне прогрессирования атрофии начинает уменьшаться количество функционирующих ацинусов и клеток. К 80 годам масса поджелудочной железы уменьшается в два раза, однако возможно и увеличение массы поджелудочной железы из-за увеличения количества жировой клетчатки [25]. Содержание липазы и амилазы в секрете поджелудочной железы снижается, что негативно сказывается на пищеварении, а вокруг протока формируется фиброз; в эпителии протока начинает преобладать гиперплазия, из-за чего возникает нарушение проходимости протока вплоть до облитерации. В печени с возрастом начинают преобладать дистрофические изменения на фоне нарушения ее кровотока, к 75 годам печеночный кровоток уменьшается в 1.5–4 раза по сравнению с таковым в 25 лет [25]. Снижается синтетическая функция печени, возникает диспротеинемия, проявляющаяся уменьшением альбуминов, протромбина, увеличением количества α1-, β- и γ-глобулинов, снижается синтез нуклеиновых кислот, из-за чего ухудшаются компенсаторно-адаптационные возможности организма. Также снижаются антитоксическая функция печени и активность ферментов цитохрома Р450. Атрофические изменения протекают и в тонкой кишке, происходит сглаживание рельефа слизистой оболочки, уменьшается число функциональных желез и секреторных клеток, что приводит к уменьшению площади мембранного пищеварения, нарушению продукции кишечных ферментов. Таким образом, уменьшается скорость и увеличивается продолжительность кишечного всасывания. По мере старения толстая кишка увеличивается по длине, происходит замедление пассажа пищевого комка вследствие снижения мышечного сокращения. Атрофические процессы в толстой кишке создают предпосылки для формирования дивертикулов, которые наиболее часто обнаруживаются у людей в возрасте 70–80 лет [25].

В мочевыделительной системе с возрастом также протекают инволютивные процессы: уменьшается количество функционирующей ткани и происходит замещение ее соединительной тканью. Дистрофические и атрофические изменения в почках начинаются с 40 лет [26], то есть начинает формироваться «сенильная почка». В возрасте 80 лет и старше масса обеих почек снижается в среднем у женщин до 210 г, а у мужчин – до 180 г, тогда как в молодом возрасте средняя масса их составляет 285 г [26]. В почках происходят склеротические изменения внутрипочечных сосудов, из-за чего нарушается клубочковая фильтрация. Прогрессируют гиалиноз клубочков и дистрофия канальцев. Снижается функциональная способность почки, а именно: клубочковая фильтрация, канальцевый транспорт веществ, инкреторная функция. Нарушение канальцевого транспорта ведет к снижению реабсорбции глюкозы, экскреции кислот, из-за чего возникает нарушение кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза. Также снижается экскреция чужеродных веществ, например лекарственных средств (ЛС), что, в свою очередь, нужно учитывать при назначении ЛС, которые выводятся почками. Что касается изменений нижних мочевыводящих путей, то там также происходят атрофические процессы слизистых оболочек и нарушение микроциркуляции кровотока, что приводит к снижению выделения слизи и местного иммунитета. Эти изменения способствуют развитию рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей [27].

Ввиду того что все органы и системы подвергаются инволюции, то во избежание болезнь-ориентированного подхода у пожилых необходимо делать акцент на выявление гериатрических синдромов (ГС). ГС – многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск небла-

гоприятных исходов (смерти, зависимости от посторонней помощи, повторных госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе) и функциональных нарушений [28], к которым относятся: старческая астения, деменция, делирий, депрессия, синдром поведенческих и психических нарушений у пациентов с деменцией, остеопороз, саркопения, функциональные нарушения, снижение мобильности, нарушение равновесия, головокружение, ортостатический синдром (ортостатическая гипотония, ортостатическая тахикардия с симптомами или без них), сенсорные дефициты (снижение зрения, снижение слуха), недержание мочи/кала, констипационный синдром, недостаточность питания (мальнутриция), дегидратация, хронический болевой синдром и др. [28]. Основным ГС является старческая астения (СА), которая характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящим к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Вследствие СА увеличивается число госпитализаций в 1.2–1.8 раза, развитие функциональных дефицитов – в 1.6–2 раза, увеличение смертности – в 1.8–2.3 раза, физических ограничений – в 1.5–2.6 раза, падений и переломов – в 1.2–2.8 раза [29]. Распространенность СА среди людей 65 лет и старше в среднем составляет около 10.7% и увеличивается с возрастом, достигая среди лиц 85 лет и старше 26.1% [28]. Для выявления СА проводится комплексная гериатрическая оценка, включающая оценку физического и психоэмоционального статусов, функциональных возможностей и социальных проблем. В диагностику входит оценка физического здоровья: выявление хронических заболеваний, проведение антропометрии и ортостатической пробы, диагностика состояния слуха и зрения, определение состояния питания; оценка функциональной активности: базовой активности по шкале Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index, P-ADL), инструментальной функциональной активности по шкале Лоутон (The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale, I-ADL), а также оценка мобильности и мышечной силы; оценка психоэмоциональной сферы: определение когнитивных функций и эмоционального состояния, оценка социального статуса.

Так, в исследовании G. Santoni и соавт. [29] определяли взаимосвязь между возрастом и наличием некоторых ГС. В работе приняли участие 3080 человек, которые были разделены на четыре возрастные группы: 60 лет и старше, 70 лет и старше, 80 лет и старше и 90 лет и старше (включая столетних). В каждой группе определяли ГС по следующим показателям: количество хронических болезней, скорость ходьбы, состояние когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), состояние базовой функциональной активности по шкале Бартел, инструментальная функциональная активность по шкале Лоутон. В результате было показано, что нормальные значения по изучаемым показателям в большей степени были характерны для людей 60 лет и снижались к 80 годам – 29% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 26.97–31.93) в сравнении с 3% (95% ДИ 1.48–4.27) соответственно, тогда как у людей в возрасте старше 90 лет все показатели были ниже нормальных, что выражалось в сочетании полиморбидности, тяжелых когнитивных нарушений, функциональной зависимости и нарушений, связанных с повседневной деятельностью. Если сложить распространенность заболеваний в каждой возрастной группе, то на 92% 60-летних и 80% 70-летних приходилось 92% заболеваний, тогда как на 63% 80-летних и 49% 90-летних приходилось только 63% заболеваний. Возраст старше 80 лет оказался переходным, так как в этой группе увеличивается доля людей с одним или несколькими нарушениями в показателях здоровья, а также среди этой группы людей был хотя бы один человек с функциональной зависимостью. Наиболее распространенной функциональная зависимость становится у людей 90 лет и старше, в то время как в группе людей 60–80 лет больше распространена полиморбидность.

Таким образом, можно заключить, что все органы и системы к 80 годам претерпевают значительные изменения, а именно подвергаются инволюции, и это, в свою очередь, приводит к снижению функциональной активности человека и возникновению возраст-ассоциированных заболеваний и ГС, которые необходимо учитывать при назначении фармакотерапии.

Принципы фармакотерапии пожилого населения

Изменения в организме пожилых людей приводят к изменениям фармакокинетики и фармакодинамики ЛС. К фармакокинетике ЛС относятся следующие процессы: всасывание, распределение, метаболизм, выведение. Всасывание ЛС снижается из-за гипокинезии и атрофических процессов, нарушения микроциркуляции в различных органах, например в ЖКТ, коже, скелетных мышцах и т.д. Нарушение растворимости ЛС может быть из-за снижения кислотности в желудке. Распределение ЛС нарушается из-за снижения альбуминов в крови. Гипоальбуминемия приводит к уменьшению связанной фракции ЛС, в результате чего увеличивается фармакологическая активность ЛС, что может привести к появлению НЛР. Это имеет большое значение для ЛС, которые имеют большую способность к связыванию с белками крови (больше 80%), а именно бета-адреноблокаторы, салицилаты, сердечные гликозиды, бензодиазепины, непрямые антикоагулянты и др. Из-за уменьшения мышечной массы, увеличения жировой ткани и уменьшения количества жидкости в организме происходит уменьшение объема распределения гидрофильных ЛС и увеличение их концентрации в крови, тканях, из-за чего увеличивается риск возникновения побочных эффектов, это касается таких ЛС, как гидрофильные бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды и др. Увеличение жировой ткани приводит к задержке (увеличение объема распределения и уменьшение содержания в кровотоке и тканях) возникновения фармакологических эффектов липофильных ЛС. Это касается таких препаратов, как бензодиазепины, барбитураты и др. Метаболизм ЛС нарушается из-за снижения активности ферментов и уменьшения количества активных гепатоцитов. Происходит нарушение активности цитохрома Р450 и ферментов немикросомального окисления I и II фаз печеночного метаболизма. Это приводит к снижению пресистемного метаболизма, в результате чего увеличивается биодоступность ЛС с высоким пресистемным метаболизмом, а именно: нитратов, бета-блокаторов, барбитуратов и др. Снижение выделительной функции почек приводит к снижению экскреции ряда ЛС, что, в свою очередь, приводит к увеличению ЛС в системном кровотоке, создавая опасность их кумуля-

ции и увеличения риска побочных эффектов. Это стоит учитывать при назначении ЛС с узким терапевтическим диапазоном, например сердечных гликозидов, цефалоспоринов, антиаритмических ЛС и др. [25, 30].

Фармакодинамика ЛС также изменяется с возрастом у пожилых людей ввиду уменьшения количества рецепторов или их чувствительности, снижения физической активности, физиологических изменений в организме. Снижение чувствительности бета-адренорецепторов приводит к уменьшению антигипертензивного эффекта бета-адреноблокаторов. Применение диуретиков может привести к обезвоживанию организма. Повышенная чувствительность к вазодилататорам, ухудшение работы симпатоадреналовой системы и снижение работы насосной функции сердца часто приводят к ортостатическим гипотензиям на фоне приема антигипертензивной терапии. Из-за снижения активности симпатоадреналовой системы активность симпатомиметиков уменьшается. На фоне возрастного снижения работы почек прием нестероидных противовоспалительных средств в комбинации с диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может привести к развитию тяжелой почечной недостаточности. Препараты, действующие на центральную нервную систему, часто вызывают более сильный и продолжительный эффект. Также могут быть и атипичные эффекты, например возникновение когнитивного дефицита [25, 30].

Кроме того, полиморбидность пожилых людей часто приводит к полипрагмазии, что увеличивает риск возникновения лекарственных взаимодействий и НЛР, которые нередко расцениваются как симптом нового заболевания и приводят к «фармакологическим каскадам» – необоснованному назначению новых ЛС для устранения НЛР [31].

Глобальные оценки распространенности полиморбидности среди разных возрастных групп варьируют от 14 до 90%, и среди пациентов разного возраста было выявлено, что на одного пациента в возрасте 60–65 лет приходится 5.2 ± 1.7 заболевания; 66–70 лет – 5.4 ± 1.4; 71–75 лет – 7.6 ± 1.7; 76–80 лет – 5.8 ± 1.6; 81–85 лет – 5.8 ± 1.8; 86–90 лет – 4.4 ± 1.6; 91–95 лет – 3.2 ± 0.5 [32]. Эти данные согласуются с результатами предыдущего исследования [29], в котором было показано, что наибольшая распространенность заболеваний характерна для людей в возрасте от 60 и 70 лет, тогда как у 80-летних и старше процент заболеваний уменьшается.

Несмотря на то что полиморбидность у пациентов старше 80 лет уменьшается, полипрагмазия продолжает увеличиваться с возрастом. Так, было выявлено, что у лиц 60–69 лет она встречается в 7.4–28.6%, а в возрасте ≥ 80 лет – в 18.6–51.8% [31], что обусловливает необходимость оптимизации фармакотерапии пациентов старше 80 лет. Пожилые люди в мире, особенно пациенты старше 85 лет, потребляют 1/3 всех ЛС [31]. Исследования разных стран показывают, что НЛР при приеме одного ЛС возникают в 10%, при приеме более 10 ЛС почти в 100% случаев, а летальность при этом становится ближе к 10% [31].

Для снижения риска возникновения НЛР и борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста существует ряд фармакологических инструментов [30, 31]. Так, алгоритм «7 шагов» помогает врачу определить цели лекарственной терапии, потребность в назначении ЛС, эффективность и безопасность лекарственной терапии, а также экономическую эффективность и приверженность к лечению [30]. Шкалы GerontoNet и BADRI (Brighton Adverse Drug Reactions Risk) применяются для оценки риска развития НЛР у госпитализированных пациентов 65 лет и старше [30, 31]. Модифицированный индекс рациональности применения ЛС (Medication Appropriateness Index, MAI) помогает оценить соответствие ЛС целям терапии, а также выявить риск возникновения НЛР [30, 31]. Шкалу антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Burden, ACB) используют для оценки ранее назначенных ЛС и подбора ЛС, обладающих наименьшей антихолинергической активностью [30, 31]. Критерии Бирса используются для выявления потенциально ненадлежащих лекарственных назначений и распределяют ЛС на пять следующих категорий: применение потенциально нежелательно; применение потенциально нежелательно при определенных заболеваниях и синдромах; применять с осторожностью; возможно развитие клинически значимых лекарственных взаимодействий; избегать применения или снижать дозировку при различных уровнях функции почек. Критерии также содержат перечень ЛС с выраженным антихолинергическим действием [33]. STOPP/START – критерии (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) используются для выявления потенциально ненадлежащих лекарственных назначений (STOPP-критерии), а также для выявления так называемых упущенных лекарственных назначений (START-критерии), то есть тех, для которых имеются убедительные данные об эффективности при конкретном заболевании, но по какой-то причине они не были назначены ранее [34]. Похожий принцип лежит в основе списка FORTA (Fit fOR The Aged), который способствует выявлению как чрезмерной терапии (терапии без показаний), так и пробелов в лечении (необходимые, но не назначенные ЛС). В списке FORTA выделены четыре категории ЛС: A (A-bsolutely) – обязательное (рекомендуемое) ЛС; B (B-eneficial) – ЛС с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения по профилю эффективности или безопасности; C (C-areful) – ЛС с сомнительным профилем эффективность/безопасность, назначения которых следует избегать; D (D-on't) – необходимо избегать назначения таких ЛС и в первую очередь исключать из листа назначений [35].

Таким образом, при фармакотерапии октогенариев необходимо учитывать, что процессы старения организма отражаются как на фармакокинетике, так и фармакодинамике. Кроме того, с возрастом растет распространенность полиморбидности, однако после 80 лет она начинает снижаться, в то время как полипрагмазия продолжает увеличиваться. Это способствует повышению риска возникновения НЛР. Для борьбы с ними существует ряд эффективных фармакологических инструментов, которые необходимо активно внедрять во врачебную практику.

Заключение

По данным различных источников, с каждым годом увеличивается количество октогенариев. Важным вкладом в увеличение продолжительности жизни является улучшение качества оказания медицинской помощи, к которой относится и фармакотерапия. В нашей работе мы обобщили информацию об особенностях физиологии и фармакотерапии людей старше 80 лет.

Как известно, старение – физиологический процесс, который сопровождается инволюцией различных органов

и систем, а это может приводить к снижению функциональной активности человека и развитию возраст-ассоциированных заболеваний, что служит поводом для инициации фармакотерапии. Возрастные изменения в органах и системах у октогенариев также изменяют фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, что влияет на безопасность фармакотерапии. Кроме того, некоторыми авторами было показано, что полиморбидность у пациентов после 80 лет уменьшается, а полипрагмазия увеличивается, что, свою очередь, приводит к увеличению риска НЛР, лекарственных взаимодействий и «фармакологических каскадов». В связи с этим возникает необходимость пересмотра лекарственной терапии октогенариев с помощью специальных фармакологических инструментов, что будет способствовать повышению фармакобезопасности. На сегодняшний день исследования по безопасности фармакотерапии у пациентов старше 80 лет являются перспективным направлением в геронтологии.

Литература

1. World Population Prospects 2019. URL: https://www.un.org/ru/desa/world-population-prospects-2019-highlights/.
2. Wiktionary, the free dictionary. https://en.wiktionary.org/wiki/octogenary/.
3. Dyussenbayev A. Age Periods of human life // Advances in Social Sciences Research Journal. – 2017. – V. 4. – No 6. DOI: 10.14738/assrj.46.2924.
4. Козлова О.А. и др. Теоретические основания определения возрастных границ и возрастной структуры населения в контексте демографического старения // AlterEconomics. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 442–463. [Kozlova O.A. et al. Theoretical grounds for determining age boundaries and age structure of the population in the context of demographic aging // AlterEconomics. – 2022. – V. 19. – No 3. – P. 442–463. In Russian]. DOI: 10.31063/AlterEconomics/2022.19-3.3.
5. Комиссия по народонаселению и развитию. Пятидесятая сессия 3–7 апреля 2017 г. Пункт 3 предварительной повестки дня. Общие прения. Изменение возрастной структуры населения и устойчивое развитие. Доклад Генерального секретаря. [The Commission on Population and Development. Fiftieth session 3–7 April 2017. Item 3 of the provisional agenda. General debate. Changing the age structure of the population and sustainable development. Report of the Secretary-General. In Russian]. URL: https://www.un.org/en/development/desa/population/pdf/commission/2017/documents/ECN920172/ru.pdf?ysclid=mc0danz2cf746159804.
6. Об утверждении обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 07.07.2020 № 379. [On the approval of educational programs on healthy nutrition. Order of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare of July 07, 2020 No 379. In Russian]. URL: https://legalacts.ru/doc/prikaz-rospotrebnadzora-ot-07072020-n-379-ob-utverzhdenii-obuchaiushchikh/?ysclid=mc0dc5t5of739978081.
7. The ageing population: Numbers and Statistics. URL: https://www.silvereco.org/en/statistics/.
8. Union des Associations Internationales. URL: http://encyclopedia.uia.org/en/problem/135461/.
9. Population estimates for England and Wales: mid-2023. URL: https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/bulletins/populationestimatesforenglandandwales/mid2023/.
10. Мэн В. и др. Современная демографическая ситуация в Китае // ДЕМИС. Демографические исследования. – 2023. – Т. 3. – № 1. – С. 37–51. [Meng V. et al. The current demographic situation in China // DEMIS. Demographic Research. – 2023. – V. 3. – No 3. In Russian]. DOI: 10.19181/demis.2023.3.1.3.
11. Дербенев Д.П. Медицинская демография (медико-социальные аспекты демографии): учебно-методическое пособие для самостоятельной работы аспирантов. – М.: Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента. – 2024. – С. 23. [Derbenev D.P. Medical demography (medical and social aspects of demography): educational and methodical manual for independent work of graduate students. – M.: Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management. – 2024. – P. 23. In Russian].
12. Доклад о результатах комплексного мониторинга социально-экономического положения пожилых людей в 2023 году. [Report on the results of comprehensive monitoring of the socio-economic situation of the elderly. – 2023. In Russian]. URL: https://mintrud.gov.ru/docs/2651/.
13. Единая межведомственная информационно-статистическая система РФ. [Unified interdepartmental information and statistical system]. URL: https://www.fedstat.ru/indicator/43219/.
14. Злобина И. и др. Возрастные изменения опорно-двигательного аппарата: своевременное выявление, лечение и реабилитация // Врач. – 2015. – № 6. – С. 23–26. [Zlobina I. et al. Age-related changes in the musculoskeletal system: timely detection, treatment and rehabilitation // Doctor. – 2015. – No 6. – P. 23–26. In Russian].
15. Шарашкина Н.В. и др. Распространенность, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых // Клиническая геронтология. – 2016. – С. 3–4. [Sharashkina N.V. et al. Prevalence, methods of diagnosis and correction of sarcopenia in the elderly // Clinical Gerontology. – 2016. – P. 3–4. In Russian].
16. Ткачева О.Н. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 3. [Tkacheva O.N. et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the agreed opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2021. – V. 20. – No 3. In Russian]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2847.
17. Акашева Д.У. и др. Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С 86–90. [Akasheva D.U. et al. Heart and age

(part II): clinical manifestations of aging // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2013. – V. 12. – No 4. – P. 86–90. In Russian].
18. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации от 11.08.2020. Утверждены Минздравом РФ. [Chronic heart failure. Clinical recommendations of November 08, 2020. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. In Russian].
19. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации от 10.06.2021. Утверждены Минздравом РФ. [Atrial fibrillation and flutter in adults. Clinical recommendations of October 06, 2021. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. In Russian].
20. Грибанов А.В. и др. Старение головного мозга человека: морфофункциональные аспекты // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – С. 3–7. [Gribanov A.V. et al. An aging brain: morphofunctional aspect // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2017. – V. 117. – P. 3–7. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro2017117123-7.
21. Дорогина О.И. и др. Геронтопсихология: учеб. пособие. – Екатеринбург: Издательство Уральского университета. – 2020. – С. 131. [Dorogina O.I. et al. Gerontopsychology: textbook. – Yekaterinburg: The Ural University. – 2020. – P. 131. In Russian].
22. Ткачева О.Н. и др. Гериатрия. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – С. 608. [Tkacheva O.N. et al. Geriatrics. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2019. – P. 608. In Russian].
23. Карпищенко С.А. и др. Снижение слуха как основная причина когнитивных нарушений у пожилых пациентов // Русский медицинский журнал. – 2020. [Karpishchenko S.A. et al. Hearing loss as the main cause of cognitive impairment in elderly patients // Russian Medical Journal. – 2020. In Russian]. URL: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/snizhenie-slukha-kak-osnovnaya-prichina-kognitivnykh-narusheniy-u-pozhilykh-patsientov/?ysclid=mc0dovw11126910698.
24. Юсеф Ю.Н. и др. Геронтологические аспекты заболеваний органа зрения // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138. – С. 227–233. [Yusef Yu.N. et al. Gerontological aspects of diseases of the visual organ // Bulletin of Ophthalmology. – 2022. – V. 138. – P. 227–233. In Russian]. DOI: 10.17116/oftalma2022138052227.
25. Хорошинина Л.П. и др. Гериатрическая гастроэнтерология: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2022. – С. 736. [Khoroshinina L.P. et al. Geriatric gastroenterology: a guide for doctors. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2022. – P. 736. In Russian]. DOI: 10.33029/9704-6486-1-GGA-2022-1-736.
26. Денисова Т.П. и др. Сенильные почки // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11. – С. 46–49. [Denisova T.P. et al. Senile kidneys // Saratov Journal of Medical Science. – 2015. – V. 11. – P. 46–49. In Russian].
27. Коричкина Л.Н. и др. Инфекция мочевых путей у пожилых // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 5. – С. 131. [Korichkina L.N. et al. Urinary tract infection in the elderly // International Scientific Research Journal. – 2023. – No 5. – P. 131. In Russian]. DOI: 10.23670/IRJ.2023.131.2.
28. Старческая астения. Клинические рекомендации от 05.06.2024. Утверждены Минздравом РФ. [Senile asthenia. Clinical recommendations of June 05, 2024. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. In Russian]. URL: https://kurskveteran.gosuslugi.ru/netcat_files/35/68/KR_starcheskaya_asteniya.pdf.
29. Santoni G. et al. Correction: age-related variation in health status after age 60 // PLOS ONE. – 2015. – V. 10. – No 6. DOI: 10.1371/journal.pone.0130024.
30. Сычев Д.А. и др. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. – М.: Конгрессхим. – 2024. – С. 124. [Sychev D.A. et al. Pharmacotherapy in elderly and senile persons. – Moscow: Kongresshim. – 2024. – P. 124. In Russian].
31. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: Профессия. – 2018. – С. 272. [Sychev D.A. Polypharmacy in clinical practice: problem and solutions: study guide. 2nd ed., corrected and supplemented. – St. Petersburg: Profession. – 2018. – P. 272. In Russian].
32. Севостьянова Е.В. и др. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 162–170. [Sevostyanova E.V. et al. The problem of polymorbidity in a modern therapeutic clinic // Bulletin of Siberian Medicine. – V. 21. – No 1. – P. 162–170. In Russian]. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-162-170.
33. Сычев Д.А. и др. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.) // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2024. – Т. 12. – № 3. – С. 253–267. [Sychev D.A. et al. Potentially not recommended drugs for use in elderly patients: Bierce criteria (recommendations of the American Geriatric Society 2023) // Safety and Risk of Pharmacotherapy. – 2024. – V. 12. – No 3. – P. 253–267. In Russian]. DOI: 10.30895/2312-7821-2024-420.
34. Рунихина Н.К. и др. STOPP/START – критерии: версия 3. Обновленный инструмент для борьбы с полипрагмазией у гериатрических пациентов // Российский журнал гериатрической медицины. – 2023. – Т. 16. - № 4. – С. 273–288. [Runikhina N.K. et al. Enhanced STOPP/START Criteria: a tool for managing polypharmacy in older population // Russian Journal of Geriatric Medicine. – 2023. – V. 16. – No 4. – P. 273–288. In Russian]. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-273-288.
35. Сычев Д.А. и др. Список EURO-FORTA (Fit for The Aged) версия 2: клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33. – № 1. – С. 73–80. [Sychev D.A. et al. EURO-FORTA List (Fit for The Aged) version 2: a clinical tool for evaluating drug therapy in elderly patients // Clinical Pharmacology and Therapy. – 2024. – V. 33. – No 1. – P. 73–80. In Russian]. DOI: 10.32756/0869-5490-2024-1-73-80.

DOI: 10.48612/cgma/p6a1-rhgg-64g1

БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ИДЕАЛЬНЫЙ МАРКЕР?

С.Я. Тазина[1*], А.П. Ройтман[2], И.А. Беляев[3], Т.А. Федорова[1], О.Ю. Першина[3], А.В. Бугров[2], М.Г. Вершинина[4], Н.А. Семененко[1]

[1] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

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

[3] ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва

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

BIOMARKERS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY. IS THERE A PERFECT MARKER?

S.Ya. Tazina[1*], A.P. Roytman[2], I.A. Belyaev[3], T.A. Fedorova[1], O.Yu. Pershina[3], A.V. Bugrov[2], M.G. Vershinina[4] , N.A. Semenenko[1]

[1] Sechenov Medical University, Moscow, Russia

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

[3] P.V. Mandryka Central Military Hospital, Moscow, Russia

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

[*]**E-mail:** tazin.re@yandex.ru

Аннотация

Проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) приобретают все большую актуальность в связи с увеличивающимся распространением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), воздействием на миокард метаболических факторов, ожирения, сахарного диабета. Исследования последних лет существенно расширили представления о патофизиологических особенностях развития ХСН, ее фенотипах и связанных с этими факторами вариантах медикаментозной терапии. Неблагоприятные прогнозы роста распространенности ССЗ, ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета обусловливают необходимость поиска новых диагностических и прогностических возможностей. В этой связи изучение биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброзообразования у пациентов с ХСН и коморбидной патологией является важной исследовательской задачей. Предметом внимания представленного литературного обзора стали как достаточно изученные лабораторные маркеры (интерлейкин 6), так и малоисследованные, но наиболее перспективные маркеры NO-зависимого оксидативного стресса, эндотелиальные клетки-предшественники, пентраксин-3. Представлены работы по изучению маркеров, участвующих во многих физиологических процессах (экспрессируемый ген 2 стимуляции роста, галектин-3, семейство матриксных металлопротеиназ, нейрегулин-1β), а также мультимаркерный подход к оценке тяжести течения, эффективности проводимой терапии и прогноза ХСН. Поиск статей осуществлялся с помощью ресурсов научных электронных библиотек eLIBRAY и Кокрановской, а также наукометрических баз данных PubMed, Scopus и Web of Science.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, коморбидность, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, биомаркеры.

Abstract

Problems of chronic heart failure (CHF) are becoming increasingly relevant due to the increasing spread of cardiovascular diseases, due to the influence of metabolic factors at the myocardium as well as due to obesity and diabetes mellitus. Recent researches have significantly expanded our understanding of the pathophysiological features of CHF development, its phenotypes and, correspondingly, related therapy options. However, still unfavorable prognosis of the disease, increasing prevalence of obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus necessitate the researchers to look for new diagnostic and prognostic options. In this regard, studies on biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction and fibrosis in patients with CHF and comorbid pathologies is an important research task. The present literature review is focused on both better studied markeres like interleukin-6 and poorly studied, but promising markers like NO-dependent oxidative stress, endothelial progenitor cells, and pentraxin-3. The authros discuss works on markers involved in many physiological processes (expressed growth stimulation gene 2, galectin-3 (Gal-3), family of matrix metalloproteinases, neuregulin-1β), as well as a multi-marker approach to assess CHF course severity, therapeutic effectiveness and prognosis. Information was searched using scientific electronic library eLIBRAY, Cochrane Library, databases of PubMed, Scopus and Web of Science.

Keywords: chronic heart failure, comorbid pathology, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, biomarkers.

Ссылка для цитирования: Тазина С.Я., Ройтман А.П., Беляев И.А., Федорова Т.А., Першина О.Ю., Бугров А.В., Вершинина М.Г., Семененко Н.А. Биомаркеры сердечной недостаточности у пациентов с коморбидной патологией. Существует ли идеальный маркер? Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 100–107.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к широко распространенным синдромам и характеризуется неспособностью сердца обеспечивать доставку достаточного количества крови и кислорода к органам и тканям. Число случаев ХСН в настоящее время приближается к показателям пандемии, сохраняется тенденция роста заболеваемости, отмечаются неблагоприятное течение и высокая летальность.

Распространенность ХСН в мире составляет примерно 2%, прогрессивно увеличивается с возрастом и достигает более 10% среди пожилых пациентов [1]. По результатам данных эпидемиологического популяционного исследования «ЭПОХА-ХСН» в России число больных ХСН за последние два десятилетия увеличилось с 4.9 до 8.5% и составило 12.35 млн человек. Годовая смертность при клинически выраженной ХСН составляет 612 тысяч больных [2].

Наиболее частыми заболеваниями, приводящими к ХСН, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). В странах Европы и США ведущей причиной ХСН является ИБС (78%), в России преобладает АГ, которая встречается у 95.5% пациентов. Реже наблюдаются изменения клапанного аппарата и кардиомиопатии, однако их доля в этиологической структуре ХСН неуклонно растет [3].

Примерно половина пациентов с ХСН имеет сохраненную (ХСНсФВ) или промежуточную (ХСНпФВ) фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ). Распространенность этих двух фенотипов увеличивается в связи с ростом заболеваемости АГ, ожирением и сопряженным с ними сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также старением населения – ключевой причиной коморбидности.

Сочетание нескольких атерогенных факторов (абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности (ИР), АГ, гипергликемии, дислипидемии), объединенных в понятие «метаболический синдром» (МС), способствует более быстрому развитию ХСН. По данным ряда исследований, самыми часто встречающимися компонентами МС при ХСН являются АГ, пониженный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенный уровень триглицеридов и глюкозы натощак (в биохимических анализах крови), в связи с чем необходимы динамический контроль показателей и их учет в лечении больных [4].

СД увеличивает риск развития ХСН независимо от других факторов риска. Важно отметить, что у трети пациентов в дебюте СД 2-го типа наблюдается ХСН, а у 30–40% пациентов с ХСН наблюдается предиабет или манифестный СД. При этом нарушения углеводного обмена нередко диагностируются слишком поздно. В 2022–2023 гг. на базе многопрофильных стационаров г. Москвы проведено проспективное многоцентровое исследование 445 пациентов с СД 2-го типа. Распространенность сопутствующей ХСН составила 76.6%, из них в 27.9% случаев заболевание выявлено впервые [5]. Сходные данные были получены в перекрестном исследовании, выполненном в Нидерландах. Частота впервые выявленной ХСН составила 27.7% [6]. Такие больные, независимо от степени снижения фракции выброса, имеют более высокий ФК по классификации NYHA и часто нуждаются в повторных госпитализациях.

Сочетание ХСН и СД 2-го типа значительно ухудшает ближайший и отдаленный прогнозы пациентов, приводит к увеличению смертности на 50–90%. Наличие предиабета или недиагностированного СД также оказывает неблагоприятное влияние на исход заболевания [7].

У пациентов с ХСН в большинстве случаев встречается несколько сопутствующих заболеваний, частота которых увеличивается с возрастом. В научных работах, посвященных проблеме мультиморбидности, указывается на наличие двух и более хронических заболеваний у 60%, четырех и более – у 25% больных старше 65 лет. Более половины пациентов старше 85 лет имеют четыре – шесть и более патологических состояний [8]. Мультиморбидность оказывает существенное влияние на тяжесть течения ХСН, качество жизни, объем лечебных мероприятий и, как следствие, на объем временных и ресурсных затрат на медицинское обслуживание. В то же время в публикациях мало обсуждается взаимосвязь между хроническими заболеваниями и объемом обследования и лечения, необходимых такой категории пациентов.

В основе развития и прогрессирования ХСН лежит сложное взаимодействие нескольких механизмов, включающих нейрогуморальную активацию, эндотелиальную дисфункцию, повреждение и ремоделирование кардиомиоцитов, воспаление и фиброз миокарда. При ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) ключевая роль отводится повреждению кардиомиоцитов вследствие ишемии, воздействия вирусов или токсических веществ, при ХСНпФВ и ХСНсФВ – системной воспалительной реакции, связанной с сопутствующими заболеваниями [9].

За последнее десятилетие взгляды на патогенез ХСНсФВ существенно изменились. Она уже не рассматривается как изолированная диастолическая дисфункция левого желудочка, а описывается как полиорганный синдром, возникающий в результате ожирения, ИР, СД, АГ, которые предрасполагают к системному воспалению, структурным и функциональным изменениям миокарда.

Профиль лабораторных маркеров отражает различные патофизиологические пути ХСН. При ХСНсФВ значения высокочувствительного тропонина I (hsTnI) и N-мозгового фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), как правило, ниже, чем при ХСНнФВ. Такой характер изменений hsTnI объясняется менее значимым повреждением кардиомиоцитов, NT-proBNP – преобладанием концентрического ремоделирования миокарда. Большинство пациентов с ХСНсФВ страдают ожирением, которое способствует снижению продукции и повышению клиренса натрийуретических пептидов.

Продолжается поиск информативных провоспалительных агентов для выявления их влияния при ХСН. Первая демонстрация повышения уровня С-реактивного белка (СРБ) при сердечной недостаточности (СН) относится к 1956 г. С тех пор опубликованы многочисленные исследования, в которых изучалась эта связь, с акцентом на прогностическую ценность СРБ, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) при ХСН. У лиц пожилого возраста комбинация увеличения всех этих биомаркеров связана с повышенным риском развития ХСН [10].

В поддержании процессов системного воспаления, увеличении эндотелиальной дисфункции и процессов

внутрисосудистой воспалительной реакции продемонстрирована роль ИЛ-1β, ИЛ-8, галектина-3 (Gal-3) и др. Уже на доклинических стадиях ХСНсФВ показана взаимосвязь между сопутствующими заболеваниями, маркерами воспаления и структурным ремоделированием миокарда [11].

В последние годы особую актуальность приобрело изучение механизмов стимуляции фиброзообразования как одного из ведущих патогенетических звеньев ХСНпФВ и ХСНсФВ [12]. Было доказано, что фиброз является основой дальнейшего ремоделирования камер сердца, его выраженность коррелирует с клиническими проявлениями ХСН, а также имеет прогностическую значимость. Ряд биомаркеров фиброзообразования, таких как Gal-3, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2), семейство металлопротеиназ и их тканевые ингибиторы, например матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9) и тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 (TIMP-1), могут иметь прогностическую значимость у больных ХСН [13].

Появляется все больше доказательств того, что растворимая форма ST2 (sST2), Gal-3, MMP-9, нейрегулин-1β обладают многофакторными эффектами и участвуют в дисметаболических, воспалительных и фибротических процессах. Для целесообразности исследования данных биомаркеров у пациентов с ХСН и коморбидной патологией необходимы дальнейшие клинические исследования.

Цель работы – обобщить имеющиеся научные данные о диагностическом и прогностическом значении маркеров поражения сердечно-сосудистой системы у коморбидных пациентов с ХСН.

Материалы и методы

Поиск статей осуществляли с помощью ресурсов научных электронных библиотек eLIBRAY и Кокрановской, а также наукометрических баз данных PubMed, Scopus и Web of Science. Были изучены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры и метаанализы, клинические рекомендации и обзорные статьи, посвященные изучению маркеров поражения сердечно-сосудистой системы у коморбидных пациентов с ХСН. Поиск литературы был ограничен исследованиями, опубликованными на русском и английском языках. Источники, содержащие только абстракты, тезисы или не отвечающие задачам настоящего исследования, были исключены. В результате в описательный обзор вошла информация из 43 литературных источников.

Обсуждение

Маркеры воспаления

Пентраксин-3 (PTX-3). PTX-3 продуцируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, моноцитами-макрофагами в ответ на воспалительные стимулы. Установлено, что PTX-3 играет решающую роль в провоспалительных процессах, активирует экспрессию факторов эндотелиальной ткани и ингибирует уровень факторов роста фибробластов, способствуя таким образом прогрессированию ХСН. Исследование F. Savira и соавт. [14] показало, что уровень маркера PTX-3 был значительно выше у пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой, достигая пиковых значений при неблагоприятном прогнозе заболевания. Похожие результаты описаны в исследовании Y. Zhang и соавт. [15] среди пожилых пациентов старше 60 лет с II–IV ФК ХСН. Авторами выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией PTX-3 и выраженностью клинической симптоматики, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и летальным исходом.

По данным многофакторного регрессионного анализа M. Yamamoto и соавт. [16], установлена взаимосвязь повышенных уровней PTX-3 с увеличением постнагрузки на сердце, аномальным расслаблением и снижением систолической функции правого желудочка, нарастанием центрального венозного давления. Высокие значения уровня маркера PTX-3 ассоциировались с фибрилляцией предсердий (ФП), повышением sST2 и СРБ. Низкие концентрации показателя наблюдались у пациентов с дефицитом массы тела. Следует отметить, что проведенный многомерный анализ не выявил связи величины PTX-3 с повторными госпитализациями, вероятностью декомпенсации ХСН и смертностью пациентов. По мнению авторов исследования, PTX-3 малоперспективен в качестве биомаркера стратификации риска у пациентов с ХСН.

ИЛ-6. IL-6 представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый Т-лимфоцитами в ответ на стрессовые воздействия, острые и хронические заболевания. Маркер воздействует на миокард путем связывания с рецепторами на клеточных мембранах кардиомиоцитов и передачи сигналов через рецепторную систему гликопротеина 130 (gp130). По мнению исследователей, считается, что ИЛ-6 оказывает косвенное отрицательное инотропное действие на миокард вследствие повышения регуляции синтазы оксида азота (NOS), подавляет Ca^{2+}-АТФазу саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов, вызывает гипертрофию и апоптоз клеток миокарда посредством янус-киназы (JAK) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК).

Для оценки важности изучения ИЛ-6 при ХСН проанализированы литературные источники с 2019 г.

При обследовании 2329 пациентов с ХСН в крупном когортном исследовании BIOSTAT-CHF установлено повышение риска сердечно-сосудистой и общей смертности в течение двух лет у больных с исходно высокой концентрацией ИЛ-6. Увеличение уровня маркера наблюдалось более чем у половины пациентов и ассоциировалось со сниженной ФВ левого желудочка, наличием ФП и нарастанием маркера NT-proBNP [17]. Однако взаимосвязи между исходными концентрациями ИЛ-6 и частотой госпитализаций по поводу ХСН выявлено не было.

В ходе ряда исследований 2020–2021 гг. на большом клиническом материале была обнаружена достоверная связь между величинами ИЛ-6, NT-proBNP и сердечно-сосудистой смертностью. Нарастание в динамике ИЛ-6 свидетельствовало о высоком риске 30-дневной и 180-дневной летальности, нарастание ИЛ-6 и NT-proBNP – о неблагоприятном исходе в течение месяца после выписки [18]. G. Markousis-Mavrogenis и соавт. [19] выявили корреляцию между увеличением концентраций ИЛ-6 и NT-proBNP и смертью на протяжении шести месяцев наблюдения, что позволило сделать вывод о существенном прогностическом значении обоих маркеров.

В проспективном когортном исследовании Y.C. Chia и соавт. (2021) [20] обнаружено, что концентрация ИЛ-6 более значимо ассоциирована с развитием ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ.

Маркеры эндотелиальной дисфункции и фиброзообразования

Ген стимуляции роста, ST2, sST2. ST2 кодирует трансмембранный белок семейства рецепторов ИЛ-1 (лиганд ST2 или ST2L) и усеченную растворимую форму ST2 (растворимый ST2 или sST2), секретируемую кардиомиоцитами и сердечными фибробластами в ответ на механическое напряжение миокарда. ST2L и sST2 связываются с ИЛ-33, цитокином, который продуцируется сердечными фибробластами, и оказывают разнонаправленное действие. Взаимодействие ST2L и ИЛ-33 приводит к кардиопротективному эффекту посредством уменьшения гипертрофического ремоделирования и фиброза миокарда, и, напротив, sST2, связываясь с ИЛ-33, действует как рецептор-ловушка и ингибирует защитные эффекты ИЛ-33 и ST2L в кардиомиоцитах. Роль sST2 как предиктора неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН широко продемонстрирована в многочисленных исследованиях с начала 2000 гг.

Метаанализ, включавший 5051 пациента с ХСН и 4835 больных с острой СН, показал, что повышение концентрации sST2 связано с существенным увеличением смертности как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Поскольку были получены убедительные доказательства прогностической значимости sST2 у пациентов с острой и хронической СН, в 2017 г. маркер был включен в обновленное руководство Американского колледжа кардиологов (ACC) / Американской кардиологической ассоциации (AHA) и все чаще признается в качестве высокоспецифичного показателя оценки риска госпитализации и смерти при ХСН.

Оксид азота (NO). NO представляет собой молекулу, играющую центральную роль в сигнальных путях многих физиологических процессов, включая расширение сосудов, сократимость миокарда, воспаление и апоптоз.

Дефицит NO играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и АГ. Снижение уровня данного маркера приводит к увеличению пассивной жесткости кардиомиоцитов. Низкие значения концентраций NO наблюдаются у 60% амбулаторных пациентов с ХСНсФВ.

В исследовании K. Momot и соавт. [22] в плазме крови 90 больных с ХСН выявлены более информативные показатели, участвующие в метаболизме NO. Авторы описывают 3-нитротирозин, маркер NO-зависимого оксидативного стресса, концентрации которого существенно выше у пациентов с ХСНсФВ, чем у больных с ХСНнФВ. В ряде работ, в том числе G.G. Schiattarella и соавт. [23], решающая роль в патогенезе ХСНсФВ отводится NO-синтазе и обсуждается возможность ее фармакологической регуляции.

Семейство матриксных металлопротеиназ (MMP). MMP – группа матриксных металлопротеиназ, участвующих в деградации белков внеклеточного матрикса; их антагонисты – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP). Данная группа биомаркеров отражает атеросклеротические изменения стенок сосудов, степень их фиброза. Металлопротеиназа 1-го типа (TIMP-1) играет важную роль в развитии диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка путем уменьшения деградации коллагена 1-го типа и увеличения жесткости и массы миокарда.

Ю.Н. Беленков и соавт. [13] проанализировали зарубежные исследования, посвященные определению роли металлопротеиназы 9 (ММП-9) и TIMP-1 в формировании фиброза сосудистой стенки. Авторами был сделан вывод об информативности данных показателей в оценке степени сосудистого фиброза и вероятности развития неблагоприятных исходов ИБС.

В крупных проспективных многоцентровых исследованиях PARADIGM-HF и PARAGON-HF [24, 25] обследовали пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ. Оценивали содержание биомаркеров, влияющих на гомеостаз экстрацеллюлярного матрикса, и взаимосвязь между их концентрациями и сердечно-сосудистыми осложнениями. Среди 2067 пациентов с ХСНнФВ уровень TIMP-1 превышал референсные значения у 99% пациентов, а степень его повышения отражала тяжесть течения заболевания. Увеличение концентраций TIMP-1 и sST2 у пациентов с любой ФВ ассоциировалось с ростом частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, особенно у лиц мужского пола, и неблагоприятным исходом.

Резник Е.В. и соавт. в ходе исследования среди 83 пациентов с ХСН I–IV ФК установили, что более высокая вероятность осложненного течения и смерти при ХСН, независимо от тяжести ФК по NYHA, отмечается при повышении уровней MMP-7, ИЛ-6 и снижении TIMP-1 и TIMP-4. У мужчин наблюдалась положительная корреляция между концентрациями MMP-7 и NT-proBNP [26].

Галектин-3 (Gal-3). Gal-3 представляет собой β-галактозид-связывающий белок, принадлежащий к семейству лектинов. Представляет собой белок массой 35 кДа, кодируется геном *LGALS3*, расположен на 14-й хромосоме. Экспрессируется макрофагами в процессе фагоцитоза, влияет на дифференцировку и рост иммунных клеток, играющих роль в ангиогенезе. Он обладает множественными влияниями и является медиатором клеточной адгезии, апоптоза, хронического воспаления и фиброзообразования в миокарде и сосудистой стенке. При этом он способен как ингибировать, так и индуцировать рост и дифференциацию клеток.

Роль Gal-3 в развитии и прогрессировании ХСН продолжает изучаться. По данным ряда авторов, Gal-3 представляет собой менее специфичный маркер, чем NT-proBNP и ST2, однако имеет большую стабильность и устойчивость к гемодинамической нагрузке, а также может выступать в качестве раннего индикатора сердечного фиброза, ремоделирования желудочков и почечной недостаточности у пациентов с ХСН.

В ретроспективном анализе C.L. Yan и соавт. [27] указывается, что при ХСН последовательный мониторинг уровней биомаркеров sST2 и Gal-3 обладает большими прогностическими возможностями по сравнению с исследованием одного из показателей. Снижение концентрации NT-proBNP является предиктором клинического выздоровления, а нарастание величин sST2 и Gal-3 на фоне проводимой терапии свидетельствует о ее низкой эффективности.

Проспективное наблюдательное исследование Aguilar D. и соавт., включавшее 15 672 участника, показало взаимосвязь между повышением уровня Gal-3 и риском развития ИБС, ишемического инсульта, ХСН и летального исхода у всех пациентов [28].

Нейрегулин-1β (NRG-1). NRG-1 – эндотелиальный фактор роста, который активирует рецепторы тирозинкиназы 3-го и 4-го типов на мембране кардиомиоцитов и эндотелия коронарных сосудов в ответ на окислительный стресс и ишемическое повреждение, повышая их устойчивость к действию неблагоприятных факторов. Установлено, что данный маркер обладает мультифункциональным профилем, регулирующим регенеративные, воспалительные, фиброзные, а также метаболические процессы.

В единичных работах, посвященных изучению NRG-1 при ХСН, указывается на его высокие титры, преимущественно у пациентов с ХСНсФВ [29].

В проспективном наблюдательном исследовании К.А. Жбанова и соавт. [30], проведенном на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, установлено, что у 86 пациентов с ХСН уровень NRG-1 значительно выше, чем в контрольной группе здоровых добровольцев. Концентрации маркера были сопоставимы у больных с различной ФВ левого желудочка. У пациентов с ХСНсФВ выявлена прямая корреляционная зависимость между величиной NRG-1 и маркерами системного воспаления (СРБ, ИЛ-6) и фиброза (трансформирующий фактор роста β).

Эндотелиальные клетки-предшественники (EPC). EPC – это клетки костного мозга, участвующие в регенерации эндотелия, гомеостазе и процессах неоангиогенеза. Они трансформируются в зрелые циркулирующие эндотелиальные клетки (CEC) или остаются в качестве клеток-предшественников, которые участвуют в восстановлении поврежденного эндотелия, васкулогенезе и ангиогенезе.

В течение последних двух десятилетий нарастает интерес к изучению EPC. Ранние исследования показали, что количество EPC отражает возможность регенерации сосудов, и поэтому низкие значения маркера могут предсказывать развитие сердечно-сосудистых событий, а также являться независимым предиктором неблагоприятного исхода ХСН, особенно при наличии сопутствующих заболеваний.

В 2022 г. J. Lopes и соавт. обнаружили, что уровни EPC и CEC значительно снижены у пациентов с ХСНнФВ по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. В этой связи CEC и EPC были предложены в качестве потенциальных биомаркеров клеточного ответа на сосудистое повреждение у пациентов с СН [31].

В исследовании израильских ученых Y. Kakzanov и соавт. (2021) отмечено, что уровень EPC также был значительно ниже у больных с ХСН, однако не отличался при ХСНнФВ и ХСНсФВ [32].

Исследование биомаркеров у пациентов с ХСН и коморбидной патологией

В большинстве исследований, посвященных проблеме коморбидности при ХСН, обсуждаются вопросы метаболических нарушений. Все более очевидны многофакторные взаимодействия патологических состояний и необходимость поиска новых подходов к диагностике и лечению. При этом в мировом сообществе до сих пор не достигнуто единство взглядов на патогенез ХСН у пациентов с ожирением, МС и СД 2-го типа, а недостаточное понимание роли системного воспаления и фиброзообразования в концепции развития и прогрессирования недостаточности кровообращения обусловливает сохраняющийся интерес к этой проблеме.

Повышенный уровень NT-proBNP и маркера образования коллагена 1-го типа характерен для пациентов с ХСНпФВ и сопутствующим СД 2-го типа, что, по мнению исследователей, свидетельствует о наличии выраженных процессов фиброзообразования в миокарде и сосудах у этих пациентов [33].

Интересные данные приводят китайские ученые M. Li и соавт. Они наблюдали 3641 пациента с ИБС и ХСН, которые были разделены на группы в зависимости от наличия СД 2-го типа. Уровень sST2 был значительно выше у больных с СД 2-го типа и напрямую коррелировал с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [34].

Российские ученые Е.В. Коваленко и соавт. [35] обследовали стабильных пациентов с СНсФВ, СД 2-го типа и хронической болезнью почек. Было установлено, что высокие значения sST2 и NT-proBNP взаимосвязаны с риском декомпенсации ХСН и могут иметь прогностическое значение у коморбидных пациентов. Наиболее информативным являлось исследование обоих маркеров, при котором чувствительность метода увеличивалась с 61.5 до 92.3%, специфичность – с 80.9 до 81.8%, точность – с 77.7 до 87.0%.

В связи с ростом встречаемости ожирения, установленной взаимосвязью между индексом массы тела (ИМТ) и смертностью в систематических обзорах все чаще обсуждаются ST2L, sST2 и ИЛ-33, которые экспрессируются в жировой ткани и увеличиваются при ожирении. Особенности изменений биомаркеров неоднократно изучали у больных с ХСН, однако они практически не исследованы у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом. Проблема эффективной и ранней диагностики, прогноза течения ХСН у таких пациентов остается нерешенной.

Согласно проспективному когортному исследованию Л.И. Дворецкого и соавт. [36], высокие уровни ИЛ-6 у пациентов с ХСН часто встречаются среди людей старческого возраста и долгожителей с мультиморбидностью, а при наличии гиперурикемии почти в шесть раз превышают нормальные значения.

Е.В. Резник и соавт. [26] установили, что высокие значения ИЛ-6 почти в два раза чаще регистрируются при СД 2-го типа (57.4%), чем при отсутствии нарушений углеводного обмена (31.0%).

Отмечается взаимосвязь между повышением уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 и выраженностью метаболического синдрома, а показатели данных биомаркеров используются для мониторирования эффективности проводимой терапии [37]. Эти данные согласуются с результатами, представленными в исследовании R. Tabrizi и соавт.: на фоне терапии статинами отмечалось снижение концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6 [38].

A. Lorenzo-Almorós и соавт. [39] обнаружили, что у пациентов с ССЗ и СД 2-го типа Gal-3 является более

информативным маркером прогноза тяжелого течения ХСН, чем NT-proBNP.

Представляют интерес работы, в которых анализируются изменения концентрации Gal-3 у пациентов с ХСН, дислипидемией и мультифокальным атеросклерозом. Так, N. Ding и соавт. отмечают, что более высокие уровни Gal-3, измеренные у 9851 участника исследования ARIC, ассоциировались со значительным риском развития заболеваний периферических артерий и критической ишемии конечностей в течение 17.4 года наблюдений [40].

Подтверждена прямая корреляционная зависимость между увеличением концентрации Gal-3 и ФП. В крупном систематическом обзоре M. Gong и соавт. обобщили результаты 28 исследований с участием более 10 000 пациентов. Установлено, что максимальные значения Gal-3 наблюдались при персистирующей форме ФП, а вероятность развития аритмии у лиц с повышенными значениями маркера увеличилась на 45%. Отсутствие снижения концентрации Gal-3 на фоне проводимой терапии свидетельствовало о ее низкой эффективности [41].

Исследование эстонских авторов, включивших пациентов с персистирующей/пароксизмальной формой ФП, сопоставимо по результатам с предыдущими исследованиями и подтверждает, что уровень Gal-3 значительно выше у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми лицами. Однако достоверных статистических различий концентрации Gal-3 у пациентов с рецидивом ФП в течение одного года и без него зафиксировано не было [42].

Литературные источники указывают на участие нейрегулина-1β (NRG-1) в процессах атерогенеза и метаболизме глюкозы. Одна из интересных работ, проведенных в этом направлении Е.А. Захарьяном и соавт., привнесла дополнительные сведения об участии данного биомаркера в процессах атерогенеза. Авторами было отмечено, что концентрация NRG-1 демонстрирует обратную корреляцию с выраженностью поражения коронарных артерий в исследованной группе пациентов с ИБС, что позволяет рассматривать NRG-1 в качестве надежного независимого предиктора прогрессирования заболевания [43]. Однако исследования по изучению характера изменения маркера у пациентов с ХСН, нарушениями углеводного и липидного обмена в настоящее время отсутствуют.

Метаанализ данных зарубежных ученых установил, что количество EPC меньше у пациентов с ХСН и сопутствующими заболеваниями, включая СД, АГ и гиперхолестеринемию. В то же время в вышеупомянутом исследовании J. Lopes и соавт. [31] количество EPC и CEC было значительно выше у пациентов с ХСНнФВ и ожирением по сравнению с больными, имеющими нормальный ИМТ. При этом активно обсуждаются вопросы нарушения пролиферации, дифференциации, миграции и адгезии EPC при ожирении.

Заключение

Представленные данные мировой литературы свидетельствуют о сложном, многокомпонентном патогенезе ХСН, высокой частоте коморбидной патологии, которая способствует росту кардиоваскулярных рисков, значительно ухудшает прогноз ССЗ и затрудняет тактику ведения пациентов. Миокард больных с ХСН и ожирением, МС или СД 2-го типа претерпевает более выраженные изменения, чем у пациентов без коморбидной патологии. Наряду с различными провоспалительными цитокинами, поддерживающими процессы подострого воспаления, значительная роль принадлежит компонентам, ответственным за эндотелиальную дисфункцию и фиброзообразование, многофакторные эффекты которых могут приводить к поражению миокарда и прогрессированию ХСН. В настоящее время активно изучаются новые биомаркеры, такие как пентраксин-3, галектин-3, семейство матриксных металлопротеиназ, маркеры окислительного/нитрозативного стресса, нейрегулин-1β, эндотелиальные клетки-предшественники. С учетом большого разнообразия биохимических процессов в патофизиологии ХСН все чаще обсуждается создание мультимаркерных панелей биомаркеров. Комплексная оценка маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброзообразования, сопоставление полученных результатов с клинико-лабораторными и инструментальными данными позволят расширить возможности клиницистов в диагностике заболевания, оценке состояния сердечно-сосудистой системы, лабораторном мониторировании эффективности терапии и прогнозировании исхода.

Литература

1. Ponikowski P. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // European Heart Journal. – 2016. – V. 37. – No 27. – P. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Поляков Д.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 4. – С. 4–14. [Polyakov D.S. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed in 20 years of observation? The results of the EPOCH-CHF study // Cardiology. – 2021. – V. 61. – No 4. – P. 4–14. In Russian] DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. Snipelisky D. et al. The many faces of heart failure // Cardiac Electrophysiology Clinics. – 2019. – V. 11. – No 1. – P. 11–20. DOI: 10.1016/j.ccep.2018.11.001.
4. Burger P.M. et al. Metabolic syndrome and risk of incident heart failure in non-diabetic patients with established cardiovascular disease // International Journal of Cardiology. – 2023. – V. 379. – P. 66–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.03.024.
5. Анциферов М.Б. и др. Оценка распространенности сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования (КРЕДО) // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27. – № 1. – С. 4–14. [Antsiferov M.B. et al. Prevalence of heart failure among hospitalized patient with T2D: results of a prospective observational multicenter study (CREDO) // Diabetes Mellitus. – 2024. –

V. 27. – No 1. – P. 4–14. In Russian]. DOI: 10.14341/DM13124.
6. Boonman-de Winter L.J.M. et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. – 2012. – V. 55. – No 8. – P. 2154–2162. DOI: 10.1007/s00125-012-2579-0.
7. Петунина Н.А. и др. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – № 1. – С. 79–87. [Petunina N.A. et al. Heart failure and diabetes mellitus: a look at comorbidity // Diabetes Mellitus. – 2019. – V. 22. – No 1. – P. 79–87. In Russian]. DOI: 10.14341/DM9784.
8. Bell S.P. et al. Epidemiology of multimorbidity in older adults with cardiovascular disease // Clinics in Geriatric Medicine. – 2016. – V. 32. – No 2. – P. 215–226. DOI: 10.1016/j.cger.2016.01.013.
9. Licordari R. et al. Beyond Natriuretic Peptides: Unveiling the Power of Emerging Biomarkers in Heart Failure // Biomolecules. – 2024. – V. 14. – No 3. – P. 309. DOI: 10.3390/biom14030309.
10. Castiglione V. et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure // Heart Failure Reviews. – 2022. – V. 27. – No 2. – P. 625–643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w.
11. Paulus W.J. et al. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited // Circulation Research. – 2021. – V. 128. – No 10. – P. 1451–1467. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
12. Wu C.K. et al. Combination of plasma biomarkers and clinical data for the detection of myocardial fibrosis or aggravation of heart failure symptoms in heart failure with preserved ejection fraction patients // Journal of Clinical Medicine. – 2018. – V. 7. – No 11. – P. 427. DOI: 10.3390/jcm7110427.
13. Беленков Ю.Н. и др. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 5. – С. 61–66. [Belenkov Yu.N. et al. Markers of vascular wall fibrosis MMP-9 and TIMP-1 in patients with coronary heart disease in combination with and without type 2 diabetes mellitus // Cardiology. – 2019. – V. 59. – No 5. – P. 61–66. In Russian]. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.10258.
14. Savira F. et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective // European Journal of Preventive Cardiology. – 2021. – V. 28. – No 9. – P. 975–982. DOI: 10.1177/2047487320938272.
15. Zhang Y. et al. Prognostic value of serum IGF-1, Gal-3, and PTX-3 levels in elderly patients with chronic heart failure // American Journal of Translational Research. – 2024. – V. 16. – No 4. – P. 1393–1400. DOI: 10.62347/ZOMD7815.
16. Yamamoto M. et al. Comparison of soluble ST2, pentraxin-3, galectin-3, and high-sensitivity troponin T of cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure // Journal of Cardiac Failure. – 2021. – V. 27. – No 11. – P. 1240–1250. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.05.025.
17. Markousis-Mavrogenis G. et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study // European Journal of Heart Failure. – 2019. – V. 21. – No 8. – P. 965–973. DOI: 10.1002/ejhf.1482.
18. Perez A.L. et al. Interleukin-6 and outcomes in acute heart failure: an ASCEND-HF substudy // Journal of Cardiac Failure. – 2021. – V. 27. – No 6. – P. 670–676. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.006.
19. Markousis-Mavrogenis G. et al. The additive prognostic value of serial plasma interleukin-6 levels over changes in brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure // Journal of Cardiac Failure. – 2021. – V. 27. – No 7. – P. 808–811. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.008.
20. Chia Y.C. et al. Interleukin 6 and development of heart failure with preserved ejection fraction in the general population // Journal of the American Heart Association. – 2021. – V. 10. – No 11. – P. e018549. DOI: 10.1161/JAHA.120.018549.
21. Aimo A. et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis // JACC: Heart Failure. – 2017. – V. 5. – No 4. – P. 280–286. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010.
22. Momot K. et al. Evaluation of Nitrosative/Oxidative Stress and Inflammation in Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – V. 24. – No 21. – P. 15944. DOI: 10.3390/ijms242115944.
23. Schiattarella G.G. et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction // Nature. – 2019. – V. 568. – No 7752. – P. 351–356. DOI: 10.1038/s41586-019-1100-z.
24. Zile M.R. et al. Effects of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFrEF // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – V. 73. – No 7. – P. 795–806. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.042.
25. Cunningham J.W. et al. Effect of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – V. 76. – No 5. – P. 503–514. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.072.
26. Резник Е.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их ингибиторы и маркеры воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Русский медицинский журнал. – 2023. – № 9. – С. 12–17. [Reznik E.V. et al. Matrix metalloproteinases, their inhibitors and inflammatory markers in patients with chronic heart failure // Russian Medical Journal. – 2023. – No 9. – C. 12–17. In Russian]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-09-05.
27. Yan C.L. et al. A review of biomarker and imaging monitoring to predict heart failure recovery // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – V. 10. – P. e1150336. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1150336.
28. Aguilar D. et al. Levels and change in galectin-3 and association with cardiovascular events: the ARIC study // Journal of the American Heart Association. – 2020. – V. 9. – No 13. – P. e015405. DOI: 10.1161/JAHA.119.015405.

29. Hage C. et al. Circulating neuregulin1-β in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction // ESC Heart Failure. – 2020. – V. 7. – No 2. – P. 445–455. DOI: 10.1002/ehf2.12615.
30. Жбанов К.А. и др. Нейрегулин-1β, биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18. – № 5. – С. 522–529. [Zhbanov K.A. et al. Neuregulin-1ß, biomarkers of systemic inflammation and myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2022. – V. 18. – No 5. – P. 522–529. In Russian]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-09-05.
31. Lopes J. et al. Reduced levels of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in patients with heart failure with reduced ejection fraction // Archives of Medical Research. – 2022. – V. 53. – No 3. – P. 289–295. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.02.001.
32. Kakzanov Y. et al. Circulating endothelial progenitor cells in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction // Isr. Med. Assoc. J. – 2021. – V. 23. – No 6. – P. 364–368. DOI: 10.3390/jcdd9070222.
33. 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 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 10. – С. 70–78. [Lebedev D.A. et al. Molecular biomarker profile of chronic heart failure with intermediate and preserved left ventricular ejection fraction on the background of type 2 diabetes mellitus // Russian Journal of Cardiology. – 2020. – No 10. – P. 70–78. In Russiaan]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-396.
34. Li M. et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus // Cardiovascular Diabetology. – 2021. – T. 20. – No 1. – P. 1–11. DOI: 10.1186/s12933-021-01244-3.
35. Коваленко Е.В. и др. Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 11. – № 39. – С. 17–34. [Kovalenko E.V. et al. Features of the course of heart failure and the possibility of predicting adverse outcomes in patients with cardiovascular pathology, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease // International Journal of Heart and Vascular Diseases. – 2023. – V. 11. – No 39. – P. 17–34. In Russian]. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-17-34.
36. Дворецкий Л.И. и др. Интерлейкин-6 – маркер субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16. – № 4. – С. 7–15. [Dvoretsky L.I. et al. Interleukin-6 is a marker of subclinical inflammation in patients with coronary heart disease in old age and centenarians // Bulletin of Modern Clinical Medicine. – 2023. – V. 16. – No 4. – P. 7–15. In Russian]. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).7-15.
37. Perrone M.A. et al. Inflammageing and cardiovascular system: focus on cardiokines and cardiac-specific biomarkers // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – V. 24. – No 1. – P. 844. DOI: 10.3390/ijms24010844.
38. Tabrizi R. et al. The effects of statin use on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Pharmacological Research. – 2019. – V. 141. – P. 85–103. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.12.010.
39. Lorenzo-Almorós A. et al. Galectin-3 is associated with cardiovascular events in post-acute coronary syndrome patients with type-2 diabetes // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – V. 9. – No 4. – P. 1105. DOI: 10.3390/jcm9041105.
40. Ding N. et al. Fibrosis and inflammatory markers and long-term risk of peripheral artery disease: the ARIC study // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2020. – V. 40. – No 9. – P. 2322–2331. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314824.
41. Gong M. et al. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2020. – V. 34. – No 3. – P. e23104. DOI: 10.1002/jcla.23104.e23104.
42. Pauklin P. et al. Markers of inflammation, oxidative stress, and fibrosis in patients with atrial fibrillation // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2022. – V. 2022. – No 1. – P. 4556671. DOI: 10.1155/2022/4556671.4556671.
43. Захарьян Е.А. и др. Уровень нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-патогенетические аспекты // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – № 1. – С. 3776. [Zakharyan E.A. et al. The level of neuregulin-1 in blood serum in patients with coronary heart disease: clinical and pathogenetic aspects // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2024. – V. 23. – No 1. – P. 3776. In Russian]. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3776.

DOI: 10.48612/cgma/m8ph-6zgn-5t14

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ НА ОСНОВЕ ПАРАМЕТРИЧЕСКИХ КАРТ ИЗМЕРЯЕМОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ И Т2-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПАТТЕРНОМ ГЛИСОНА 7 (3 + 4 И 4 + 3): СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

О.В. Крючкова[1*], А.И. Кузнецов[2], Е.В. Щепкина[3, 4], С.В. Епифанова[1, 4], А.Э. Талышинский[5], Е.В. Заря[1], Н.А. Рубцова[6], Б.Я. Алексеев[6]

[1] ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва
[2] Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет), Москва
[3] Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва
[4] ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» ДЗМ, Москва
[5] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
[6] ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

A PREDICTIVE ROLE OF PI-RADSV2 AND PARAMETRIC MAP ADC PARAMETERS IN DIAGNOSING PROSTATE CANCER WITH GLEASON PATTERNS 7 (3 + 4 AND 4 + 3): A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

O.V. Kryuchkova[1*], A.I. Kuznetsov[2], E.V. Schepkina[3, 4], S.V. Epifanova[1, 4], A.E. Talyshinskii[5], E.V. Zarya[1], N.A. Rubtsova[6], B.Ya. Alekseev[6]

[1] Central Clinical Hospital of of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia
[2] Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russia
[3] Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration – RANEPA, Moscow, Russia
[4] Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedical Technologies, Moscow, Russia
[5] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
[6] National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

[*]**E-mail:** ovk16@bk.ru

Аннотация

Цель настоящего систематического обзора литературы и метаанализа – оценка качества прогностических моделей, построенных на основе радиомических признаков, полученных при бипараметрической МР-томографии для разделения пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) на группы с паттерном Глисона 7: GP ≤ 3 + 4 и GP ≥ 4 + 3 при первичном обращении. **Материалы и методы.** Систематический поиск публикаций в период с января 2015 г. по декабрь 2024 г. в электронных базах данных eLIBRAY, PubMed, Google Scholar, Web of Science и ResearchGate проводили с использованием установленных методов в соответствии с протоколом PRISMA. Два автора независимо оценили исследования на предмет включения и исключения. **Результаты.** Метаанализ включал пять исследований. Общее число пациентов – 291, из них 41% с РПЖ GP ≥ 4 + 3 и 59% – с GP ≤ 3 + 4. Возраст пациентов в среднем составил 67.3 года (от 45 до 84 лет). Исследования были проведены на базе Т2-взвешенных изображений и параметрических карт измеряемого коэффициента диффузии. Анализ показал, что наиболее часто исследователи используют следующие алгоритмы машинного обучения: SVM (SupportVectorMachine) – 47%, AdaBoost (AdaptiveBoosting) – 27%, MLR (MultipleLogisticRegression) – 20% и RF (RandomForest) – 7%. По данным проведенного метаанализа оценки ROC-AUC в 15 прогностических моделях, описанных в изученных нами публикациях с использованием метода случайных эффектов, было получено итоговое значение ROC – AUC = 0,837 [95%-ный доверительный интервал (95% ДИ 0.786–0.887], $I^2 = 91.78\%$, $p < 0.001$. Наиболее точными оказались модели, построенные по принципу «черный ящик» (ROC – AUC = 0.847 [95% ДИ 0.794–0.899]), чем «белый ящик» (ROC – AUC = 0.764 [95% ДИ 0.655–0.872]). **Заключение.** Результаты исследования оказались многообещающими, но клиническое применение по-прежнему нуждается в более тщательной проверке экспертами в медицинских учреждениях и оценке эффективности в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: машинное обучение, магнитно-резонансная томография, рак предстательной железы, диагностические методы и процедуры.

Abstract

Purpose. To assess the quality of prognostic models based on radiomic features obtained at biparametric MR imaging for stratifying patients with prostate cancer (PCa) into groups with Gleason pattern 7: GP ≤ 3 + 4 and GP ≥ 4 + 3 at initial examination. **Materials and methods.** A systematic search of publications in the electronic databases eLIBRAY, PubMed, Google Scholar, Web of Science and ResearchGate was performed from January 2015 to December 2024, using the established methods following PRISMA protocol. Two authors independently assessed the found publications for inclusion and exclusion. **Results.** Meta-analysis included five trials. The total number of patients was 291, of which 41% was with PCa GP ≥ 4 + 3 and 59% – with GP ≤ 3 + 4. The average age of patients was 67.3 (range 45–84 y.o.). The authors analyzed findings of T2-weighted images and parametric maps of the measured diffusion coefficient.

The performed analysis showed that the following machine learning algorithms are most often used by researchers: SVM (Support Vector Machine) – 47%, AdaBoost (Adaptive Boosting) – 27%, MLR (Multiple Logistic Regression) – 20% and RF (Random Forest) – 7%. Due to the performed meta-analysis and due to the assessment of ROC – AUC values in 15 prognostic models described in the studied publications, in which the random effect method was used, the authors have found the final value of ROC – AUC = 0.837 [95% confidence interval (95% CI 0.786–0.887), I2 = 91.78%, p < 0.001. The most accurate models were those constructed by the "black box" model principle (ROC – AUC = 0.847 [95% CI 0.794–0.899]) than by the "white box" (ROC – AUC = 0.764 [95% CI 0.655–0.872]). **Conclusion.** The results of the study were promising, but its clinical application still needs more rigorous validation by experts in medical institutions and evaluation of its effectiveness in prospective trials.

Keywords: machine learning, magnetic resonance imaging, prostate cancer, diagnostic methods and procedures.

Ссылка для цитирования: Крючкова О.В., Кузнецов А.И., Щепкина Е.В., Епифанова С.В., Талышинский А.Э., Заря Е.В., Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я. Прогностическая роль магнитно-резонансной томографии на основе параметрических карт измеряемого коэффициента диффузии и Т2-взвешенных изображений с использованием возможностей искусственного интеллекта в диагностике рака предстательной железы с паттерном Глисона 7 (3 + 4 и 4 + 3): систематический обзор и метаанализ. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 108–114.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у мужчин, с пятилетней выживаемостью от 100% для локализованных форм заболевания до 29% для распространенных метастатических вариантов [1]. Индекс Глисона (GS), введенный в 1974 г. [2] для дифференцировки степени опухоли при ацинарной аденокарциноме предстательной железы, служит важным предиктором исхода, однако для РПЖ с GS = 7 частота рецидивов варьирует в зависимости от первичного паттерна Глисона: пятилетняя биохимическая выживаемость без рецидива для GP 3 + 4 составила 81–88% и 60–63% для GP 4 + 3 [3, 4]. Также сообщалось о том, что смертность при GP 4 + 3 РПЖ в три раза выше, чем при GP 3 + 4 [5] в связи с чем РПЖ с GP 4 + 3 принято называть РПЖ с высокой степенью злокачественности. «Золотым стандартом» оценки степени риска по шкале Глисона является биопсия [6]. Гистологические данные (GP) получают по результатам биопсии под контролем трансректального ультразвукового исследования (TRUS-biopsy). В исследовании C. Han и соавт. [7] была проведена оценка качества применения TRUS-biopsy для разделения групп пациентов с GP 3 + 4 и GP 4 + 3. Выявлено, что этот метод эффективен с точностью ROC – AUC = 0.793 [0.659; 0.892]. Также известно, что результаты GP, полученные с помощью TRUS-biopsy, могут отличаться от результатов, полученных после радикальной простатэктомии, точность составляет 85.7% для опухолей с GS = 7. Таким образом, метод TRUS-biopsy для диагностики РПЖ является неидеальной инвазивной процедурой и сопряжен с дискомфортом и риском осложнений для пациента.

В 2014 г. была предложена новая классификация, разделяющая РПЖ с GS = 7 на градирующие группы второй и третьей степени злокачественности.

Нами было найдено два исследования, в которых авторы попытались сопоставить МР-разделение по группам PI-RADS-3 и PI-RADS-4 по системе PI-RADS v2 с гистологическим результатом по Глисону GP 3 + 4 и GP 4 + 3. В исследовании S.G. Gugliandolo и соавт. [8] исследовали 65 пациентов, из них семеро с GP 4 + 3, и установили, что PI-RADS v2 справляется с задачей с точностью ROC – AUC = 0.9 [0.79; 1.00]. В исследовании C. Han и соавт. [9] на основе обследования 176 пациентов, из них 82 с GP 4 + 3, было установлено, что ROC – AUC = 0.68 [0.538; 0.801]. Это свидетельствует о неоднозначной и, скорее, низкой степени корреляции МР-признаков системы PI-RADS v2 и данных гистологии.

В последние десятилетия технологии медицинской визуализации значительно продвинулись благодаря радиомике, которая позволяет извлекать количественную информацию из медицинских изображений и демонстрирует корреляцию между гетерогенностью гистологии опухоли и ее радиомической структурой. Радиомика довольно хорошо справляется с задачей выявления кзРПЖ (GS ≥ 7): ROC – AUC = 0.863 с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии мпМРТ и ROC – AUC = 0.853 с помощью бипараметрической МР-томографии (бпМРТ) [10]. Причем результаты многих исследований доказывают, что эти показатели не сильно зависят от опыта врачей: ROC – AUC = 0.767 для менее опытных врачей и ROC-AUC=0,813 для более опытных врачей [11]. В другом исследовании было показано, что когда оценка PI-RADS v2 ≥ 4 считалась положительной, то согласие врачей было отличным как для поражений периферической зоны (к = 0,91), так и для поражений переходной зоны (к = 0,87).

Показано, мпМРТ и бпМРТ имеют сопоставимую диагностическую значимость с чувствительностью 94,6 и 93,9% соответственно и специфичностью 84,8% в сравнении с 87,3% [12]. С учетом этих данных предпочтительным методом является бпМРТ, которая не нуждается в динамическом контрастном усилении, что значительно сокращает время обследования и может стать более безопасной и экономически выгодной альтернативой мпМРТ для диагностики рака предстательной железы.

Цель исследования – оценка качества прогностических моделей, построенных на основе радиомических признаков бпМРТ, для разделения РПЖ на GP < 3 + 4 и GP > 4 + 3 при первичном обращении.

Материалы и методы

Протокол систематического обзора не был зарегистрирован ни в одной базе данных до начала данного исследования.

Процесс поиска был осуществлен в соответствии с протоколом, предназначенным для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA). Литература была исследована в пяти электронных базах данных: eLIBRAY, PubMed, Google Scholar, Web of Science и ResearchGate с целью выявления статей, опубликованных в период с 2015 по 2024 г. Завершающий поиск был проведен 27 декабря 2024 г.

Поисковый запрос состоял из четырех основных компонентов. Первый компонент касался рака предстательной железы и включал два ключевых слова: «простата» и «рак простаты». Второй компонент был связан с использованием МРТ и содержал также два ключевых слова: «МРТ» и «магнитный». Третий компонент охватывал радиомику и включал три ключевых слова: «радиомика», «машинное обучение» и «модель». Четвертый компонент уточнял GP с ключевым словом «4 + 3». Стратегия поиска была сформулирована как #1 AND #2 AND #3 AND #4. Более подробная информация представлена в табл. 1.

Критерии включения/исключения

В соответствии с поставленной целью поиска в исследование были отобраны оригинальные статьи и полные тексты на русском или английском языке, опубликованных в 2019–2024 гг. Монографии, обзоры, метаанализы, описания отдельных случаев,

Таблица 1

Ключевые слова для поиска в электронных базах данных: eLIBRAY, PubMed, Google Scholar, Web of Science и ResearchGate

Номер	Русский язык	Английский язык
1	«Простата» или «рак простаты»	"Prostate" or "prostate cancer"
2	«МРТ» или «магнитный»	"MRI" or "magnetic"
3	«Радиомика», или «машинное обучение», или «модель»	"Radiomic" or "machine learning" or "model"
4	4 + 3	4 + 3

Таблица 2

Критерии включения и исключения статей из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Оригинальная статья	Монография
Наличие полного текста статьи	Обзор, систематический обзор или метаанализ
Статья на русском или английском языке	Тезисы на конференции
Публикация в 2019–2024 гг.	Описание отдельных случаев
–	Исследования на животных
–	Исследования эффективности диагностики

мнения экспертов, а также исследования, результаты которых были опубликованы только в виде тезисов, а также исследования на животных и работы, посвященные оценке эффективности диагностики, были исключены из анализа. Кроме того, из процесса скрининга были исключены статьи, в которых недостаточно внимания уделялось применению алгоритмов машинного обучения (МО), раку предстательной железы и результатам моделирования. Важно отметить, что количество пациентов, включенных в исследования, не было решающим критерием для отбора. Все критерии включения и исключения представлены в табл. 2.

Извлечение и синтез данных исследований

В ходе первичного отбора с использованием описанных выше поисковых запросов было выявлено 32 публикации. Собранные данные были организованы в базе данных (Microsoft Excel 365). Два исследователя проверили названия и аннотации потенциально подходящих статей на соответствие критериям поиска, а возникающие разногласия обсуждались с третьим рецензентом для достижения согласия.

После этого исследователи проанализировали полные тексты статей. Для каждого исследования были зафиксированы следующие данные: имя первого автора, год публикации, количество случаев, возраст участников, тип анализа, а также количество положительных и отрицательных случаев. Также была собрана информация о радиомике и методах МО, используемых в МРТ-исследованиях, деталях сегментации поражений, этапах предварительной обработки данных, количестве извлеченных признаков, процессе выбора признаков, моделях прогнозирования и стратегиях валидации. Минимальный размер выборки пациентов для включения в систематический обзор не был установлен.

Исследование включалось в анализ при выполнении всех следующих условий:

1) представлен анализ, направленный на разделение пациентов с раком предстательной железы GP 3 + 4 и GP 4 + 3 и основанный на данных биопсии или гистологии после радикальной простатэктомии;
2) предоставлена информация о последовательностях, использованных в МРТ-исследовании; при этом последовательность динамического контрастного усиления не входила в окончательную модель;
3) описаны алгоритмы МО, примененные для разделения групп пациентов с РПЖ GP 3 + 4 и GP 4 + 3;
4) указаны данные о площади под кривой ROC (ROC – AUC), а также об общем числе пациентов, количестве положительных и отрицательных результатов, где GP 4 + 3 считали положительным, а GP 3 + 4 – отрицательным.

Исследования, в которых не применяли методы МО или которые содержали недостаточные данные, не были включены в метаанализ.

Статистический анализ

Точность прогнозирования (выявление РПЖ GP 3 + 4 в противовес GP 4 + 3) была количественно оценена с использованием ROC – AUC [13]. Для каждого из включенных исследований ROC – AUC была получена с соответствующими 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ). Стандартную ошибку (SE; standard error) для ROC – AUC рассчитывали на основе формул, представленных в Cochrane Handbook for Systematic Reviews (handbook-5-1.cochrane.org) [14]. Результаты метаанализа представлены в виде блобограммы (forestplot).

Значение I^2, полученное на основании метода Хиггинса – Томпсона (Higgins – Thompson), использовали для оценки статистической гетерогенности, которая обеспечивала оценку процента вариабельности включенных в метаанализ исследований. Значения I^2 0–25%, 26–50%, 51–75% и > 75% представляют собой очень низкую, низкую, среднюю и высокую гетерогенность соответственно. Статистика I^2 описывает процент вариаций между исследованиями, обусловленный скорее гетерогенностью, чем случайностью [15]. Анализ подгрупп проводили при наличии высокой гетерогенности.

Вес каждого исследования рассчитывали с помощью метода обратной дисперсии, в котором вес, присвоенный каждому исследованию, выбирается равным обратному значению дисперсии оценки эффекта, что минимизирует неопределенность оценки объединенного эффекта [14]. Было выполнено объединение исследований и оценена величина эффекта с использованием модели случайных эффектов, которая позволяет оценить распределение истинных эффектов между исследованиями с учетом гетерогенности [16].

Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$. Метаанализ данных проводили с использованием свободного программного обеспечения OpenMeta[Analyst] (BrownUniversity, Providence, RhodeIsland, USA).

Результаты

Поиск литературы и извлечение данных

Первоначальный поиск выявил 276 потенциально релевантных исследований. После удаления 127 дубликатов исследователи

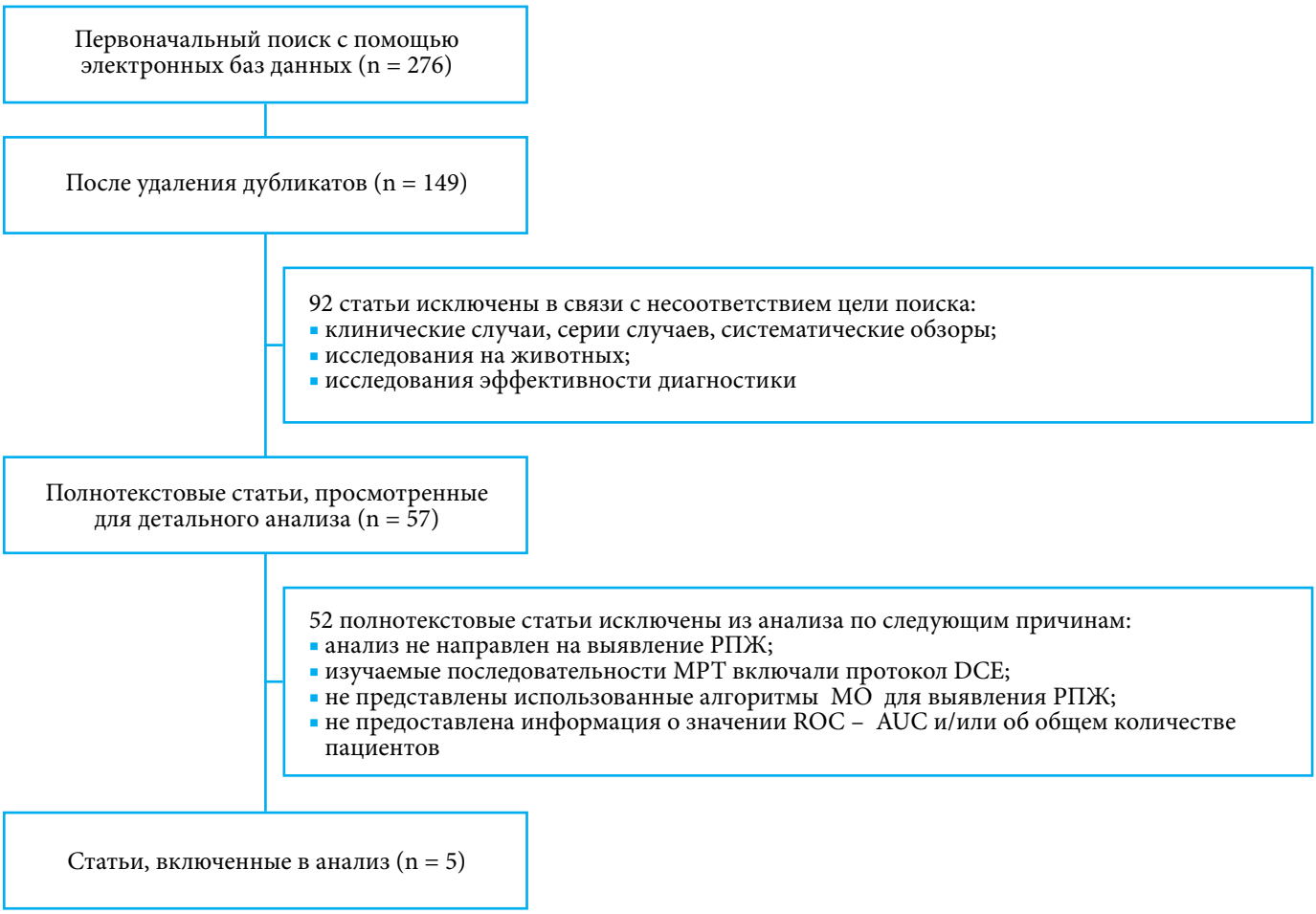


Рис. 1. Блок-схема процесса обзора публикаций и отбора исследований

Таблица 3

Исходная характеристика включенных исследований

Номер	Автор	Год	Название журнала	Страна	Количество	GP ≤ 3 + 4 (n)	GP ≥ 4+3 (n)	Возраст	Протоколы МРТ	Алгоритм МО
1	Fehr [17]	2015	Proceedings of the National Academy of Sciences	США	140	114	26	–	ADC	SVM, AdaBoost
2	Chaddad [18]	2018	Frontiersin Oncology	Канада	99	69	30	–	T2WI, ADC	RF
3	Maas [19]	2019	Investigative Radiology	Великобритания	50	20	30	62 (46–73)	ADC	MLR
4	Gugliandolo [8]	2020	Magnetic Resonance Imaging	Италия	65	58	7	74 (45–84)	T2WI	MLR
5	Han [9]	2021	Magnetic Resonance Imaging	Китай	176	94	82	66 (62–71)	ADC	SVM, MLR

проанализировали 149 публикаций. В результате оценки названий и аннотаций 92 статьи были исключены, так как не соответствовали целям поиска. В итоге 57 полнотекстовых статей были оценены каждым исследователем на предмет их соответствия критериям. После дополнительной обработки было исключено еще 52 статьи, и в результате осталось пять статей. Полный алгоритм поиска литературы представлен на рис. 1.

Исходные характеристики включенных исследований показаны в табл. 3.

В итоге в систематический обзор и метаанализ было включено пять исследований [8, 9, 17–19]. Количество пациентов в исследованиях варьировало от 50 до 176. Таким образом, всего в исследовании участвовал 291 пациент, из них 41% с РПЖ GP ≥ 4 + 3 и 59% с GP ≤ 3 + 4. Возраст пациентов в среднем составил 67.3 года (от 45 до 84 лет). Два исследования были проведены по протоколу Т2-взвешенных изображений и пять – с использованием параметрических карт измеряемого коэффициента диффузии.

В двух исследованиях (40%) была проведена процедура выбора наиболее значимых переменных [9, 17]. Для этого использовали три метода: RFE (Recursive Feature Elimination), ANOVA (Analysis of Variance) и тест Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis test).

В одном исследовании (20%) была выделена тестовая выборка, на которой проводили тестирование разработанной прогностической модели [9]. Тестовая выборка составила 30%. В четырех других исследованиях (80%) применяли кросс-валидацию для проверки созданной модели [8, 9, 17–19].

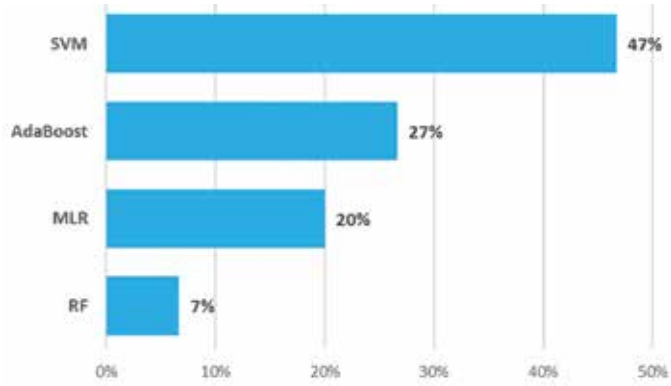


Рис. 2. Доля использованных алгоритмов МО в исследованиях

В одном исследовании (20%) использовали тест Де Лонга (DeLong test) для оценки различий в ROC – AUC между построенными моделями [9].

Анализ показал, что наиболее часто в своих работах авторы применяли следующие алгоритмы МО: SVM (Support Vector Machine) – 47%, AdaBoost – 27%, MLR (Multiple Logistic Regression) – 20% и RF (Random Forest) – 7%. Более подробная информация представлена на рис. 2.

Общий анализ

Согласно результатам метаанализа оценки ROC – AUC в 15 прогностических моделях, представленных в пяти исследованных публикациях с применением метода случайных эффектов, было установлено, что общее значение ROC – AUC составило 0.837 [95% ДИ 0.786–0.887], $I^2 = 91.78\%$, $p < 0.001$ (рис. 3).

Анализ в подгруппах

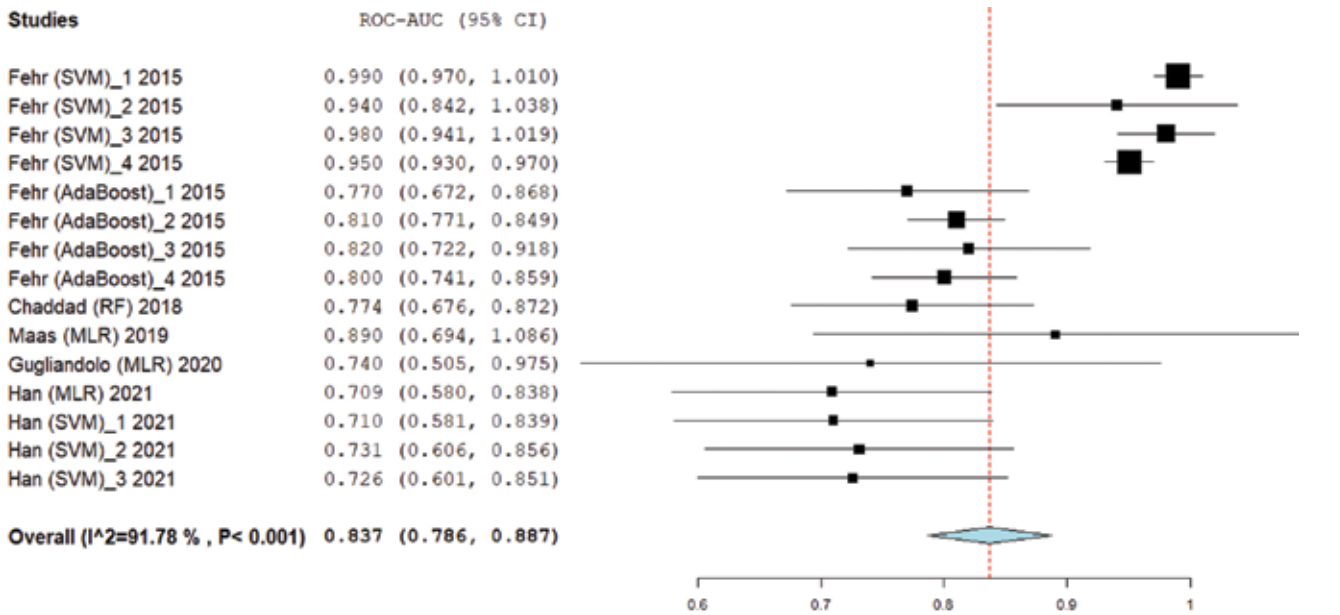
Поскольку результаты анализа прогностических моделей оказались достаточно гетерогенными ($I^2 = 91.78\%$, $p < 0.001$), было решено провести анализ в подгруппах. Исследование данных по подгруппам дало следующие результаты.

При оценке прогностических моделей в зависимости от используемого алгоритма выяснилось, что модели, основанные на методе МО SVM, продемонстрировали наивысшую точность (ROC – AUC = 0.901 [95% ДИ 0.850–0.951]). На втором месте оказались модели, построенные с использованием алгоритма AdaBoost (ROC – AUC = 0.805 [95% ДИ 0.775–0.834]). Третье место заняли модели, разработанные с помощью метода MLR (ROC – AUC = 0.764 [95% ДИ 0.655–0.872]). Однако наиболее точные модели, основанные на SVM, оказались менее стабильными и более гетерогенными ($I^2 = 88.34\%$, $p < 0.001$) по сравнению с моделями, созданными с использованием AdaBoost ($I^2 = 0\%$, $p = 0.880$) и MLR ($I^2 = 13.6\%$, $p = 0.314$) (рис. 4).

Модели, созданные с использованием множественной линейной регрессии (MLR), являются открытыми, что подразумевает возможность для исследователей и пользователей видеть и интерпретировать все параметры и коэффициенты, влияющие на предсказания, что делает такие модели более прозрачными и понятными для анализа. В отличие от них, модели, построенные с помощью алгоритмов МО SVM, AdaBoost и RF, считаются закрытыми, так как они часто представляют собой сложные математические конструкции, которые труднее интерпретировать и понять, что может затруднить анализ влияния отдельных переменных на результаты.

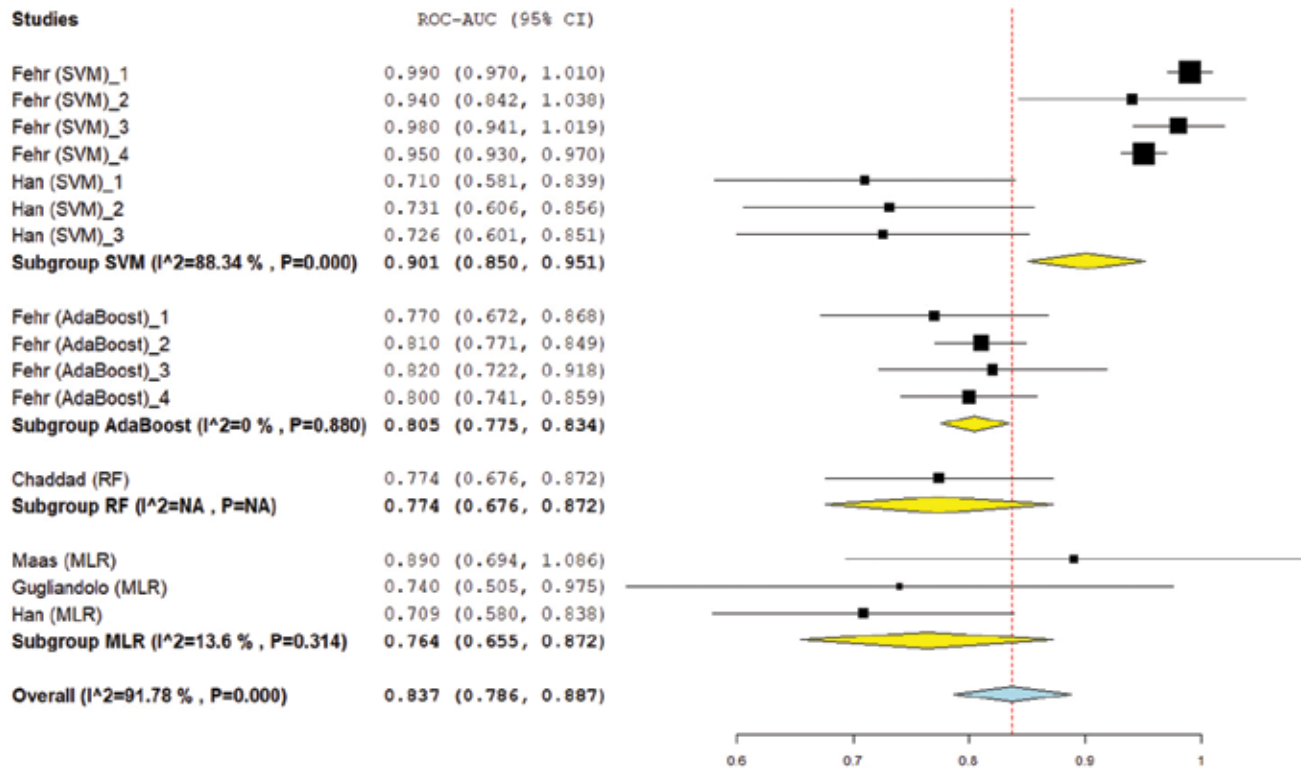
Метод опорных векторов (SVM) является мощным алгоритмом МО, который используется для классификации. Он работает, находя гиперплоскость, которая наилучшим образом разделяет данные на разные классы, максимизируя расстояние между ближайшими точками данных (опорными векторами) и гиперплоскостью. SVM может эффективно обрабатывать как линейно разделяемые, так и нелинейные данные с использованием ядровых функций для преобразования входных данных в более высокие размерности, что позволяет находить сложные границы между классами.

Алгоритм AdaBoost, или адаптивный бустинг, работает путем комбинирования нескольких слабых классификаторов для создания одного сильного. Он последовательно обучает классификаторы, придавая больший вес ошибочно классифици-



Примечание. Горизонтальные линии представляют 95% ДИ точечных оценок. Каждый сплошной прямоугольник представляет значение ROC – AUC отдельных моделей, а размер прямоугольника указывает на вес исследования. Ромб означает объединенное значение ROC – AUC всех 15 моделей в пяти исследованиях. Пунктирная линия обозначает среднее значение ROC – AUC.

Рис. 3. Блобограмма отдельных прогностических моделей для объединенной площади под кривой (ROC – AUC) и 95% ДИ характеристики разделения РПЖ на GP 4+3 и GP 3+4



Примечание. Горизонтальные линии представляют 95% ДИ точечных оценок. Каждый сплошной прямоугольник представляет значение ROC – AUC отдельных моделей, а размер прямоугольника указывает на вес исследования. Ромб означает объединенное значение ROC – AUC всех 15 моделей в пяти исследованиях. SVM – метод опорных векторов. AdaBoost – адаптивный бустинг. RF – случайный лес. MLR – множественная линейная регрессия.

Рис. 4. Блобограмма отдельных прогностических моделей для объединенной площади под кривой (ROC – AUC) и 95% ДИ характеристики разделения РПЖ на GP ≥ 4 + 3 и GP ≤ 3 + 4

рованным образцам, что позволяет улучшить общую точность модели. Алгоритм «случайный лес» (RF) представляет собой ансамблевый метод, в котором используется множество деревьев решений для повышения точности и устойчивости предсказаний. Каждое дерево обучается на случайной подвыборке данных, и итоговый результат формируется путем голосования среди всех деревьев, что снижает вероятность переобучения и повышает надежность модели.

В итоге можно сделать вывод, что закрытые модели продемонстрировали лучшие показатели качества по сравнению с открытыми моделями для разделения рака предстательной железы на группы GP ≥ 4 + 3 и GP ≤ 3 + 4 (ROC – AUC = 0.847 [95% ДИ 0.794–0.899] и ROC –AUC = 0.764 [95% ДИ 0.655–0.872] соответственно).

Также представляет интерес анализ процесса создания прогностических моделей. Анализировали, использовали ли авторы публикаций следующие приемы:

1. Проверка признаков на мультиколлинеарность. Анализ мультиколлинеарности между переменными имеет важное значение, так как включение в модель сильно коррелирующих факторов может привести к их взаимной компенсации, что затрудняет определение независимого влияния каждого из них на итоговый результат. Исключение таких переменных помогает уменьшить размерность модели; вместо того чтобы использовать обе переменные, целесообразно выбрать ту, которая оказывает большее влияние на результат, и исключить другую. Проверка на мультиколлинеарность была проведена только в одном из пяти исследований [8], в котором были удалены переменные с коэффициентом корреляции R ≥ 0.8.

2. Тестирование модели. Выяснилось, что точность моделей, оцененных на тестовых выборках (test validation), была несколько ниже по сравнению с моделями, прошедшими проверку с использованием кросс-валидации (cross-validation). Это может быть связано с тем, что кросс-валидация позволяет более эффективно использовать данные для обучения и тестирования, обеспечивая более надежную оценку производительности модели, так как она учитывает различные подмножества данных и минимизирует влияние случайных факторов. В то время как тестовые выборки могут не полностью отражать разнообразие данных, на которых модель была обучена, кросс-валидация помогает выявить устойчивость модели к различным условиям и уменьшает вероятность переобучения. Test validation: 0.719 [95% ДИ 0.656–0.783], $I^2 = 0\%$, p = 0.993; cross-validation: 0.874 [95% ДИ 0.822–0.926], $I^2 = 92.02\%$, p < 0.001.

Обсуждение

Цель данного исследования заключалась в оценке качества прогностических моделей, разработанных для разделения при первичном обращении пациентов с раком предстательной железы с паттерном Глисона 7 на группы GP 4 + 3 и GP 3 + 4.

В представленном метаанализе, основанном на данных МРТ с применением радиомики и методов МО, были получены многообещающие результаты с совокупным значением ROC – AUC = 0.837 [95% ДИ 0.786–0.887]. Поскольку между исследованиями наблюдалась высокая степень неоднородности ($I^2 = 91.78\%$, p < 0.001), было решено провести анализ в подгруппах для выявления источников этой неоднородности. Из-за значительной гетерогенности результатов во всех объединенных анализах использовали модель случайных эффектов. Наивысшее значение ROC – AUC = 0.990 было получено в исследовании [17], в то время как самое низкое составило ROC – AUC = 0.710 [9].

При анализе прогностических моделей в зависимости от используемого алгоритма МО выяснилось, что модели, основан-

ные на SVM, продемонстрировали наивысшую точность (ROC – AUC = 0.901 [95% ДИ 0.850–0.951]). Однако эти модели оказались менее стабильными и более гетерогенными (I^2 = 88.34%, p < 0.001) по сравнению с моделями, построенными с использованием AdaBoost (I^2 = 0%, p = 0.880) и MLR (I^2 = 13.6%, p = 0.314).

Важно отметить, что модели, основанные на SVM, AdaBoost и RF, являются «черными ящиками» и не поддаются интерпретации. Тем не менее закрытые модели показали лучшие результаты по сравнению с открытыми моделями для разделения пациентов с раком предстательной железы GP ≥ 4 + 3 и GP ≤ 3 + 4 (ROC – AUC = 0.847 [95% ДИ 0.794–0.899] и ROC – AUC = 0.764 [95% ДИ 0.655–0.872] соответственно).

Наше исследование продемонстрировало наличие широкого спектра первичных исследований, направленных на создание прогностических моделей на основе бпМРТ и методов МО для разделения РПЖ с паттерном Глисона 7: GP ≥ 4 + 3 и GP ≤ 3 + 4. Однако нам не удалось найти соответствующие метаанализы, посвященные заявленной цели нашего исследования. Таким образом, можно утверждать, что представленный метаанализ является первым в своем роде.

Данный систематический обзор имеет ряд ограничений. Прежде всего, количество исследований, соответствующих критериям отбора, было относительно небольшим. Это частично связано с несоответствием между заголовком статьи и ее содержанием. Мы также обнаружили высокую гетерогенность, что является общей проблемой для других метаанализов, связанных с МРТ предстательной железы и точностью диагностических тестов в целом [20, 21]. Тем не менее общее качество прогностических моделей в отобранных исследованиях было достаточным для проведения метаанализа.

Заключение

Систематический обзор с метаанализом продемонстрировал многообещающие результаты в количественной идентификации РПЖ с паттерном Глисона 7 на группы GP 4 + 3 и GP 3 + 4, основанные на методах МО и радиомическом анализе данных бпМРТ. Однако к этим выводам следует подходить с осторожностью, так как многоцентровые исследования, которые обеспечивают прямое сравнение эффективности алгоритмов МО и работы рентгенологов, все еще отсутствуют. Тем не менее современные методы с использованием искусственного интеллекта могут повысить точность дифференциальной диагностики рака предстательной железы GP 4 + 3 и GP 3 + 4 и улучшить воспроизводимость методик в клинической практике.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Siegel R.L. et al. Cancer statistics // CA Cancer J Clin. – 2017. – V. 67. – No 1. – P. 7–30.
2. Gleason D.F. et al., Mellinger G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging // Journal of Urology. – 1974. – V. 111. – No 1. – P. 58–64.
3. Stark J.R. et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – V. 27. – No 21. – P. 3459–3464.
4. Choy B. et al. Prognostic significance of percentage and architectural types of contemporary Gleason pattern 4 prostate cancer in radical prostatectomy // American Journal of Surgical Pathology. – 2016. – V. 40. – No 10. – P. 1400–1406.
5. Epstein J.I. et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score // Eur Urol. – 2016. – V. 69. – No 3. – P. 428–435.
6. Epstein J.I. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system // Modern Pathology. – 2018. – V. 31. – P. 47–63.
7. Han C. et al., Liu J., Wu X. et al. Radiomics models based on apparent diffusion coefficient maps for the prediction of high-grade prostate cancer at radical prostatectomy: comparison with preoperative biopsy // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2021. – V. 54. – No 6. – P. 1892–1901.
8. Gugliandolo S.G. et al. MRI-based radiomics signature for localized prostate cancer: a new clinical tool for cancer aggressiveness prediction? Sub-study of prospective phase II trial on ultra-hypofractionated radiotherapy (AIRC IG-13218) // Eur Radiol. – 2021. – V. 31. – No 2. – P. 716–728.
9. Han C. et al. Radiomics models based on apparent diffusion coefficient maps for the prediction of high-grade prostate cancer at radical prostatectomy: comparison with preoperative biopsy // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2021. – V. 54. – No 6. – P. 1892–1901.
10. Chen T. et al. MRI based radiomics compared with the PI-RADS v2.1 in the prediction of clinically significant prostate cancer: biparametric vs multiparametric MRI // Front Oncol. – 2022. – V. 11. DOI: 10.3389/fonc.2021.821435.
11. Zhang L. et al. Predicting the grade of prostate cancer based on a biparametric MRI radiomics signature // Contrast Media Mol Imaging. – 2021. – V. 2021. – P. 1–10.
12. Kuhl C.K. et al. Abbreviated biparametric prostate MR imaging in men with elevated prostate-specific antigen // Radiology. – 2017. – V. 285. – No 2. – P. 493–505.
13. Steyerberg E.W. et al. Assessing the performance of prediction models // Epidemiology. – 2010. – V. 21. – No 1. – P. 128–138.
14. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0. – URL: http://www.training.cochrane.org/handbook.
15. Higgins J.P.T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses // BMJ. – 2003. – V. 327. – No 7414. – P. 557–560.
16. DerSimonian R. et al. Meta-analysis in clinical trials // Control Clin Trials. – 1986. – V. 7. – No 3. – P. 177–188.
17. Fehr D. et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – V. 112. – No 46. – P. E6265–E6273.
18. Chaddad A. et al. Predicting Gleason score of prostate cancer patients using radiomic analysis // Front Oncol. – 2018. – V. 8. – P. 630. DOI: 10.3389/fonc.2018.00630.
19. Maas M.C. et al. A single-arm, multicenter validation study of prostate cancer localization and aggressiveness with a quantitative multiparametric magnetic resonance imaging approach // Invest Radiol. – 2019. – V. 54. – No 7. – P. 437–447.
20. Zhang L. et al. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer // Eur Radiol. – 2017. – V. 27. – No 12. – P. 5204–5214.
21. Zhen L. et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // BMC Cancer. – 2019. – V. 19. – No 1. – P. 1244.

DOI: 10.48612/cgma/vm6a-d6kk-tu7k

ТЕЛЕМЕДИЦИНА В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

И.С. Захаров*, М.Г. Карайланов, А.А. Назаренко, А.А. Безменко, О.А. Шаршова
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

TELEMEDICINE IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

I.S. Zakharov*, M.G. Karailanov, A.A. Nazarenko, A.A. Bezmenko, O.A. Sharshova
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

***E-mail:** isza@mail.ru

Аннотация

Телемедицина (ТМ) – инструмент, основанный на предоставлении медицинской помощи на расстоянии с использованием информационных и коммуникационных технологий с целью диагностики, лечения, обслуживания и обучения пациентов. С внедрением телемедицинских технологий возникли опции постоянного наблюдения за состоянием пациентки с дистанционным анализом результатов исследований, корректировкой методов лечения, а также мониторингом течения беременности в реальном времени. ТМ становится все более актуальной и востребованной формой предоставления медицинских услуг в современном мире. **Цель исследования** – провести анализ научных публикаций, описывающих применение телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи пациенткам по профилю «акушерство и гинекология». **Материалы и методы.** При выполнении первичной идентификации статей были проанализированы 70 542 научные публикации в поисковых системах PubMed, Cochrane, eLIBRAY.ru по ключевым словам и их комбинациям на русском и английском языках за период с 1962 по 2024 г. В итоговый качественный анализ в соответствии с критериями включения и исключения вошла 71 статья. **Результаты.** Следует отметить существенное увеличение интереса к использованию ТМ в акушерстве и гинекологии, отраженное в количестве публикаций, за последние шесть лет, начиная с 2019 г. Первые исследования применения телемедицинских технологий в акушерстве и гинекологии приходятся на период с 1999 по 2018 г. Однако в указанный отрезок времени по данному направлению было опубликовано лишь 19 статей, в то время как за период с 2019 по 2024 г. число научных работ достигло 52. В результате проведенного систематического анализа исследований был сформирован основной перечень «зон интереса» применения ТМ в акушерстве и гинекологии, среди которых лечение бесплодия, ведение беременности, подбор контрацепции, периабортное консультирование, телекоммуникация в рамках урогинекологической помощи, а также проведение дистанционной кольпоскопии. **Заключение.** Благодаря ТМ женщины, имеющие ограничения в доступности очной медицинской помощи, получают своевременные консультации и адекватную терапию, а также надежную поддержку во время беременности, родов и в послеродовом периоде. ТМ позволяет снижать риск осложнений и улучшать прогноз заболевания. Развитие систем поддержки принятия врачебных решений является актуальной темой для дальнейшего изучения и внедрения в ежедневную практику врача – акушера-гинеколога.

Ключевые слова: телемедицина в акушерстве и гинекологии, телемедицинские технологии, телемедицинские консультации, дистанционное консультирование, искусственный интеллект в медицине.

Abstract

Telemedicine (TM) is a tool aimed at providing distant medical care based on information and communication technologies, so as to provide diagnostics, treatment, services and education of patients. With implementation of telemedicine technologies, there have appeared options for constant monitoring of patient's condition, distant assessment of lab and examination findings, correction of treatment, as well as monitoring of the course of pregnancy in real timed. TM is becoming an increasingly relevant and in-demand form of providing medical aid in the modern world. **Purpose.** To analyze scientific publications on the application of telemedicine technologies in providing medical care to patients in obstetrics and gynecology. **Materials and methods.** At the initial identification of articles, 70542 scientific publications were found in search engines PubMed, Cochrane, elibrary.ru by keywords and their combinations in Russian and English for the period from 1962 to 2024. The final qualitative analysis included 71 article selected by the inclusion and exclusion criteria. **Results.** It should be noted that there has been noted a significant increase in the interest to use TM in obstetrics and gynecology, what was reflected in the number of publications over the past 6 years, since 2019. The first trials on telemedicine technologies in obstetrics and gynecology date back to the period from 1999 to 2018. However, during this period only 19 articles were published, while in 2019 - 2024, their number reached 52. The systematic analysis of publications allowed to define a basic list of "areas of interest" on using TM in obstetrics and gynecology. They are: infertility and pregnancy management, selection of contraception, peri-abortion counseling, telecommunications for urogynecological management, as well as remote colposcopy. **Conclusion.** TM provides women having a limited access to face-to-face medical care with timely consultations and adequate therapy, reliable support during pregnancy, childbirth and postpartum period. TM allows to reduce the risk of complications and improves the disease prognosis. Developing the system, which supports medical decision-making, is an important issue for further researches and for its implementation in the daily practice of an obstetrician-gynecologist.

Keywords: telemedicine in obstetrics and gynecology, telemedicine technologies, telemedicine consultations, remote consultation, artificial intelligence in medicine.

Ссылка для цитирования: Захаров И.С., Карайланов М.Г., Назаренко А.А., Безменко А.А., Шаршова О.А. Телемедицина в акушерстве и гинекологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 115–121.

Введение

Развитие информационных технологий, включающее в числе прочего телекоммуникационное взаимодействие, инициировало активное внедрение телемедицины в систему современного здравоохранения [1–3]. Телемедицина (ТМ) является инструментом, позволяющим проводить диагностику, лечение, а также обслуживание и обучение пациентов [4, 5]. Технологии ТМ в настоящее время считаются перспективным и активно развивающимся направлением охраны здоровья населения во всем мире [6]. Основным толчком для увеличения интереса к применению телекоммуникаций в медицинской практике стала пандемия COVID-19, сопровождающаяся жесткими мерами по ограничению передвижения и контакта между людьми [7]. В период пандемии COVID-19 телемедицина зачастую была единственно возможным способом связи между врачом и пациентом, что явилось не только временным этапом дистанционного способа общения, но и поводом для развития научных исследований и выдвижения гипотез нового формата медицинской помощи. Телемедицинские технологии предоставляют возможность получать консультацию врача, не выходя из дома, что делает их более выигрышным вариантом оказания медицинских услуг пациентам, проживающим в удаленных регионах [8]. Также ТМ критически важна для маломобильной категории граждан, не имеющих возможности очного посещения медицинской организации с необходимой частотой. Развитие современных технологий и сети Интернет позволяет осуществлять консультативный прием в реальном времени вне зависимости от местонахождения коммуницирующих сторон, что делает данный способ контакта наиболее удобным и доступным. ТМ в практическом аспекте имеет большое значение при ряде взаимодействий, таких как: «врач – пациент», гарантирующем возможность непрерывного контроля необходимых показателей состояния пациента; «врач – врач», позволяющем проводить междисциплинарные консилиумы в режиме реального времени для принятия верных решений и разработки плана действий; «пациент – пациент», способствующем улучшению коммуникации между пациентами с одинаковыми нозологиями, увеличивая поддержку больного и, как следствие, повышая качество его жизни.

Принятие в 2018 г. Национальной программы «Цифровая экономика Российской Федерации» и разработка федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)» позволили создать централизованную систему телемедицинских консультаций. В настоящее время в России основным документом, регламентирующим использование телемедицины, является приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий», где определен порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой и порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников с пациентами и/или их законными представителями. ТМ обеспечивает возможность оказания акушерской и гинекологической помощи на расстоянии в непрерывном формате беременным, роженицам, родильницам и гинекологическим больным. Именно с внедрением ТМ возникли опции постоянного наблюдения за состоянием пациентки с дистанционным анализом результатов исследований, корректировкой методов лечения, а также мониторингом течения беременности в реальном времени [9–12]. Таким образом, ТМ становится все более актуальной и востребованной формой оказания медицинских услуг в современном мире. В то же время публикации с описанием роли ТМ в акушерстве и гинекологии представлены главным образом в зарубежной литературе. Данное обстоятельство инициирует необходимость обобщения и проведения анализа существующих научных публикаций, что позволит в дальнейшем сформировать стратегии управления при проведении телемедицинских консультаций беременных, рожениц, родильниц, а также гинекологических пациенток.

Цель исследования – провести анализ научных публикаций, в которых описано применение телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи пациенткам по профилю «акушерство и гинекология».

Материалы и методы

При выполнении первичной идентификации статей были проанализированы 70 542 научные публикации в поисковых системах PubMed, Cochrane, eLIBRAY.ru по ключевым словам и их комбинациям на русском и английском языках за период с 1962 по 2024 г.: «телемедицина в акушерстве и гинекологии», «телемедицинские технологии», «телемедицинские консультации», «искусственный интеллект в акушерстве и гинекологии». Критериями включения статей в проводимый анализ были: возраст обследуемых пациенток не менее 18 лет, применение телемедицинских технологий по профилю «акушерство и гинекология». Критериями исключения были: возраст обследуемых пациенток менее 18 лет, отсутствие в статье информации, описывающей применение телемедицинских технологий по профилю «акушерство и гинекология»; кроме того, исключались публикации, повторяющиеся в различных поисковых системах. В итоговый качественный анализ вошла 71 статья. Отбор работ осуществлялся при помощи алгоритма «PRISMA» (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) (рис. 1).

Результаты и обсуждение

Точкой отсчета применения телекоммуникативных методов в медицине можно считать конец XIX в., что связано с появлением телеграфа, радио и телефона [13]. Наибольший рост числа исследований, касающихся ТМ, совпал с периодом манифестации пандемии COVID-19, что определило данный отрезок времени как переломный момент в эволюции оказания телемедицинской помощи (рис. 2).

В акушерстве и гинекологии направление ТМ сформировалось к концу XX столетия. Именно этим периодом датированы первые научные работы. Необходимо указать на существенное увеличение интереса к использованию ТМ в акушерстве и гинекологии, отраженное в количестве публикаций, за последние шесть лет, начиная с 2019 г. Первые исследования в отношении применения телемедицинских технологий в акушерстве и гинекологии

Рис. 1. Алгоритм отбора научных публикаций

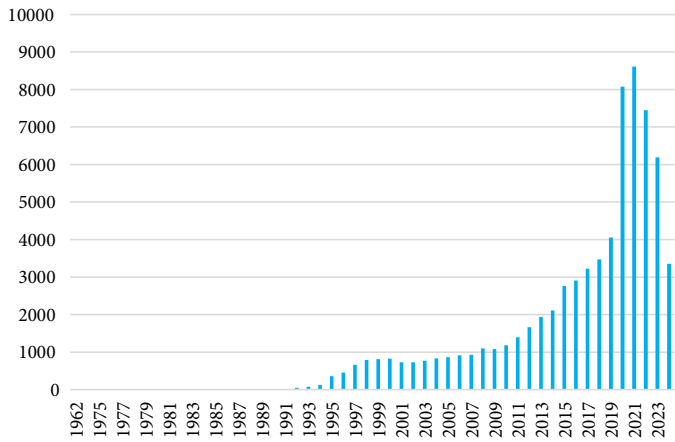


Рис. 2. Общая динамика распределения (по годам) количества исследований, касающихся оценки роли телемедицины в оказании медицинской помощи пациентам

приходятся на период с 1999 по 2018 г. Однако в указанный отрезок времени по данному направлению было опубликовано лишь 19 статей, в то время как за период с 2019 по 2024 г. число научных работ достигло 52. На рис. 3 представлена динамика распределения количества исследований с оценкой роли телемедицины в оказании медицинской помощи пациенткам по профилю «акушерство и гинекология».

На современном этапе развития ТМ способна решить значительную часть медицинских задач. В результате проведенного анализа исследований был сформирован перечень «зон интереса» применения ТМ в акушерстве

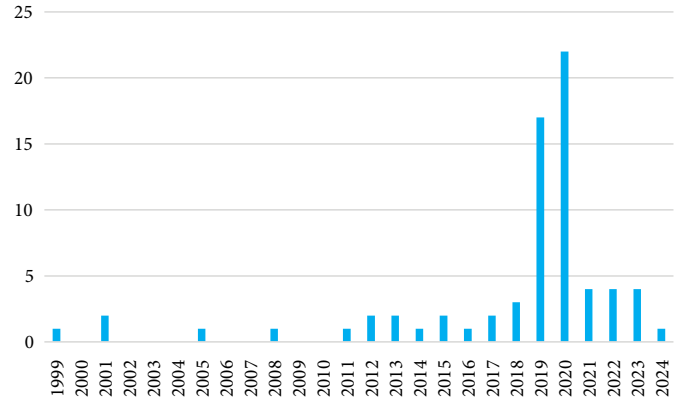


Рис. 3. Динамика распределения (по годам) количества публикаций, касающихся оценки роли телемедицины в оказании медицинской помощи пациенткам по профилю «акушерство и гинекология»

Рис. 4. Структура распределения «зон интереса» применения телемедицины в акушерстве и гинекологии

и гинекологии, среди которых лечение бесплодия, ведение беременности, подбор контрацепции, периабортное консультирование, телекоммуникация в рамках урогинекологической помощи, а также проведение дистанционной кольпоскопии (рис. 4).

Существуют публикации с описанием использования телемедицинских технологий при консультировании пациенток с бесплодием. C. Hernández и соавт. (2019) отметили, что телемедицина в форме электронного портала сокращает общее время ожидания консультации и косвенно увеличивает количество пролеченных пациенток, при этом не оказывая негативного влияния на результат лечения [14].

Y. Tian и соавт. (2021) продемонстрировали положительный опыт эффективного контроля уровня глюкозы крови у женщин с установленным диагнозом гестационного сахарного диабета. Авторы использовали платформу дистанционного обмена сообщениями для контроля показателей. Несмотря на то, что при мониторинге уровня глюкозы крови в реальном времени с помощью чата, результаты в основной группе (телемедицинский контроль) и в группе сравнения (стандартные консультации) не были статистически значимы; важным является тот факт, что групповой чат обеспечивал не только непрерывный медицинский контроль, но и существование системы «пациент – пациент», способствуя психоэмоциональной поддержке среди больных [15].

В ряде публикаций продемонстрирована эффективность дистанционного наблюдения за основными показателями гемодинамики во время гестации, в родах и в послеродовом периоде. A.R. Kern-Goldberger и соавт. (2020) при использовании телекоммуникации в осуществлении контроля артериального давления у женщин в период беременности, родов и в послеродовом периоде отметили удовлетворенность телемедицинским мониторингом в 86% случаев [16].

Описан опыт телемедицинского ведения в урогинекологии. В исследовании, проведенном D.V. D'Almeida и соавт. (2022), 85.5% пациенток урогинекологического профиля, использовавших телемедицинские консультации, были удовлетворены качеством оказания медицинской помощи [17]. Во время телефонных интервью с целью выяснения полезности, доступности, эффективности ТМ отмечены следующие положительные аспекты: удобство, экономия средств, сокращение числа поездок в клинику, предотвращение инфекционных заболеваний и доступность ухода. Недостатки телемедицинской помощи, по мнению участников, включали технические трудности, сложность коммуникации между пациенткой и врачом. Было указано, что недостаток навыков работы с компьютером повышал частоту отказов от использования ТМ. Данный факт свидетельствует о необходимости оценки компетентности пациенток перед рассмотрением варианта телемедицинского ведения взамен очных посещений.

В литературе представлены данные сравнения результатов в выборе способа контрацепции при использовании телемедицинских технологий и при очном посещении медицинской организации. Отмечено, что среди когорты женщин, применяющих ТМ, была выше частота выбора барьерного метода защиты от нежеланной беременности. У значительной доли лиц, обратившихся очно, в приоритете находились внутриматочные контрацептивы и подкожные имплантаты. Представляет интерес тот факт, что наличие детей, а также невысокий финансовый доход повышали шансы выбора ТМ как способа коммуникации. В ряде работ проводили дистанционное наблюдение за состоянием здоровья клиенток, установивших гормонсодержащий контрацептивный имплантат [18–20].

При оценке развития осложнений после проведения медикаментозного аборта при помощи телекоммуникаций и очных визитов были получены данные об отсутствии статистически значимой разницы. При опросе женщин, которые воспользовались телемедицинскими услугами при прерывании нежеланной беременности, получены следующие результаты: отмечены доступность, более низкая стоимость телемедицинской консультации в сравнении с очной встречей с врачом, а также высокий уровень моральной поддержки со стороны среднего медицинского персонала [21, 22].

Низкая мобильность пациенток в постменопаузальном периоде сопряжена с трудностями очного посещения специалистов, что повышает риск осложнений при наличии ряда заболеваний, в частности при пролапсе тазовых органов [23]. В связи с этим использование телемедицинских технологий при данной патологии является альтернативным методом оказания медицинской помощи [24, 25].

Внедрение ТМ способствует повышению уровня взаимодействия между медицинскими работниками смежных специальностей при оказании помощи пациентам. Экономически и социально значимой является возможность повышения качества оказания анестезиологической помощи в акушерстве и гинекологии путем дистанционного консультирования в удаленных регионах. ТМ способствует принятию более взвешенных и верных решений, а также снижению показателей материнской летальности [26].

Важным аспектом оказания телемедицинской помощи гинекологическим пациенткам являются скрининг и ранняя диагностика рака шейки матки. Для этого в настоящее время активно используются программы искусственного интеллекта (ИИ). Применение дистанционного консультирования и автоматизированных систем с ИИ в оценке кольпоскопических картин шейки матки позволяет нивелировать дефицит высококвалифицированных специалистов, владеющих кольпоскопией. Выполнять кольпоскопическое исследование может работник среднего медицинского звена с последующим проведением экспертной оценки снимков с участием телемедицинских технологий. Включение ТМ в гинекологическую практику с возможностью получения дистанционной консультации от специалиста более высокой квалификации способствует увеличению качества диагностики и своевременному проведению адекватного лечения [27–30]. Важно отметить, что применение программ телемедицины и ИИ позволяет расширить диагностические возможности в удаленных регионах [31–34].

Ряд исследований с описанием использования телемедицинских технологий в акушерстве и гинекологии представлен в табл. 1.

Заключение

Телемедицина в акушерстве и гинекологии может явиться эффективным методом, обеспечивающим доступную качественную медицинскую помощь пациенткам, в том числе проживающим в удаленных районах, где невозможно осуществить личное посещение врача, либо в случаях имеющихся ограничений у больного в перемещении. Телемедицинские технологии позволяют проводить консультации, диагностику и лечение дистанционно, что уменьшает время ожидания и повышает уровень обслуживания. Данный подход расширяет возможности оказания медицинской помощи в связи с отсутствием необходимости личного контакта врача с пациентом, решает вопрос отсутствия специалистов узкого профиля в удаленных районах, обеспечивает снижение затрат пациентов на поездку до медицинской организации, а также предоставляет возможность дистанционного обучения медицинских работников и пациентов. Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой и порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников с пациентами и/или их законными представителями определены приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».

Благодаря телемедицине женщины, имеющие ограничения в доступности медицинской помощи, получают своевременные консультации и адекватную терапию,

Таблица 1

Выборочные исследования с описанием применения телемедицинских технологий в акушерстве и гинекологии

Автор	Год исследования	Тип исследования	Цель исследования	Объект исследования	Заключение
Hernández C. [14]	2019	Ретроспективное когортное исследование	Оценка потенциального преимущества внедрения электронного портала для пациенток, которым планируется лечение бесплодия	Женщины в возрасте от 18 до 40 лет с установленным диагнозом бесплодия. В экспериментальную группу вошли 1972 пациентки, использующие электронный портал; в контрольную группу включены 283 пациентки, получающие очную медицинскую консультацию	В экспериментальной группе количество дней, прошедших между получением запроса на обследование и первым амбулаторным посещением, было статистически значимо меньше, чем в группе сравнения (68 дней в сравнении со 180 днями, $p<0.001$). Время ожидания начала лечения также было значительно меньше в экспериментальной группе (169 дней в сравнении с 229 днями; $p<0.001$). В то же время не было отмечено различий в частоте наступления беременности (29.9% в сравнении с 31.1%; $p=0.77$) и в частоте осложнений (3.2% в сравнении с 0%; $p=0.16$)
Tian Y. [15]	2021	Рандомизированное контролируемое исследование	Выяснить влияние медицинского просвещения и регуляции образа жизни при помощи группового чата на контроль уровня глюкозы в крови у беременных	309 женщин с диагностированным гестационным сахарным диабетом в возрасте от 18 до 45 лет с одноплодной беременностью на сроке до 31 недели. 147 беременных составили основную группу, где осуществлялась просветительская работа в отношении образа жизни через групповой чат; в группу сравнения вошли 162 женщины, которым проводили стандартную медицинскую консультацию	Использование платформы дистанционного обмена сообщениями при помощи группового чата показало более высокий уровень контроля глюкозы в крови. Способ родоразрешения, частота преждевременного разрыва плодных оболочек, частота преждевременных родов, вес новорожденного и частота послеродовых кровотечений статистически значимо не отличались в исследуемых группах
Vatrasresth J. [20]	2023	Ретроспективное когортное исследование	Оценка телемедицинского наблюдения за состоянием здоровья женщин, установивших контрацептивный подкожный имплант во время пандемии COVID-19	Женщины, установившие контрацептивный имплантат во время пандемии COVID-19	До пика пандемии COVID-19 услугами телемедицины пользовались 54.7% женщин, обратившихся по поводу контрацепции, в разгар пандемии – 65.5%. Наличие сопутствующего заболевания снижало выбор пациентками телемедицинских услуг. В ходе оценки места введения имплантата по фото, которые были высланы пациентками спустя семь дней, получены следующие данные: сыпь, кровотечение и раздражение были обнаружены у 7.8%, 3.8% и 3.5% соответственно. Значительный экхимоз в месте введения имплантата наблюдался у 13.1% участников; у 7.8% наблюдались местные реакции, включая боль, гиперемию или отек в месте операции
Grossman D. [21]	2017	Ретроспективное когортное исследование	Сравнительный анализ частоты осложнений при проведении медикаментозного аборта в зависимости от вида консультирования	В исследовании у 8765 женщин при проведении медикаментозного аборта было применено телемедицинское консультирование; у 10 405 – очное консультирование	При сравнении развития послеабортных осложнений в когорте женщин, использующих телемедицину, и в когорте, получающей очную консультацию, разница составила 0.13% ($p=0.07$), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий. Авторы делают заключение о том, что телемедицинское обеспечение не уступает очному в отношении клинически значимых нежелательных явлений
Hitt W.C. [33]	2013	Проспективное когортное исследование	Оценка эффективности телекольпоскопии у женщин в сельских медицинских учреждениях	Женщины старше 18 лет, имеющие аномальный Пап-тест, генитальные кондиломы, визуальные изменения шейки матки	Комплексные специализированные гинекологические услуги с использованием телемедицинских технологий сопоставимы с традиционными обследованиями. ТМ экономически эффективна, хорошо воспринимается пациентками и может использоваться в качестве модели улучшения доступа к медицинской помощи среди уязвимых групп населения
Thomas N.A. [35]	2021	Проспективное когортное исследование	Изучение возможностей телемедицины в дистанционном контроле артериальной гипертензии в послеродовом периоде	Женщины старше 18 лет с артериальной гипертензией во время беременности и после родов	Женщины с артериальной гипертензией после родов в целом воспринимали дистанционный мониторинг артериального давления как простую в использовании, безопасную процедуру, которая в целом удовлетворяла и не была чрезмерно сложной

а также надежную поддержку во время беременности, родов и послеродовом периоде. Кроме того, телемедицинские технологии позволяют снижать риск осложнений и улучшать прогноз заболевания. Развитие систем поддержки принятия врачебных решений является актуальной темой для дальнейшего изучения и внедрения в реальную ежедневную практику врача – акушера-гинеколога. Создание программ с использованием искусственного интеллекта способно снизить нагрузку на врача-эксперта, исключить субъективизацию, повысить уровень оказания медицинской помощи в удаленных регионах. Применение телемедицины в оценке кольпоскопических снимков позволит нивелировать дефицит врачей, владеющих навыками кольпоскопии, в удаленном населенном пункте, создавая благоприятные условия для качественной системы скрининга рака шейки матки.

В то же время следует отметить тот факт, что в ряде случаев телемедицина может быть недостаточно эффективной из-за отсутствия возможности проведения диагностических методов исследования с применением дополнительного оборудования, наблюдения за пациентом в реальном времени в случае технических трудностей и отсутствия доступа к сети Интернет. Кроме того, стоит учитывать важность соблюдения конфиденциальности информации и обеспечения безопасности передачи данных при применении технологий телемедицины.

Таким образом, на основании проведенного анализа литературы можно сделать следующие выводы: 1) за последние шесть лет наблюдается значительное увеличение интереса к использованию ТМ в акушерстве и гинекологии; 2) основными «зонами интереса» применения ТМ в акушерстве и гинекологии являются: лечение бесплодия, ведение беременности, подбор контрацепции, периабортное консультирование, телекоммуникация в рамках урогинекологической помощи, проведение дистанционной кольпоскопии; 3) телемедицинские технологии могут быть реализованы при следующих взаимодействиях: «врач – пациент», «врач – врач», «пациент – пациент»; 4) качественным дополнением телемедицинских консультаций может являться использование искусственного интеллекта.

Литература

1. Смаль Т.С. и др. Использование телемедицинской технологии для экспертной оценки качества рентгенологических исследований костно-суставной системы в условиях отдаленных районов // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 102–109. [Smal T.S. et al. Use of telemedical technology for expert evaluation of x-ray quality of bone-joint system in conditions of remote areas. – REJR. – 2017. – V. 7. – No 2. – P. 102–109. In Russian]. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-102-109.
2. Иванов В.В. и др. Современные информационные технологии в организации медицинского обеспечения войск (сил) // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2019. – № 4. – С. 118–121. [Ivanov V.V. et al. Modern information technologies in the organizationof medical support of the troops (forces) // Russian Military Medical Academy Reports. – 2019. – No 4. – P. 118–121. In Russian].
3. Качнов В.А. и др. Применение телемедицинских технологий в Военном инновационном технополисе «Эра»: первый опыт и перспективы // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 66. – № 2. – С. 178–183. [Kachnov V.A. et al. Application of telemedicine technologies in military innovative technopolis "Era": the first experience and prospects // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2019. – V. 66. – No 2. – P. 178–183. In Russian].
4. Siedhoff M.T. et al. The role of telemedicine in minimally invasive gynecologic surgery // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2022. – V. 34. – No 4. – P. 270–274. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000790.
5. Liang A.L. et al. Impact of COVID-19 on gynecologic and obstetrical services at two large health systems // PLoS One. – 2022. – V. 17. – No 6. – P. e0269852. DOI: 10.1371/journal.pone.0269852.
6. Васильев Ю.А. и др. Этические принципы разработки систем искусственного интеллекта для здравоохранения // Врач и информационные технологии. – 2023. – № 4. – С. 36–41. [Vasiliev Y.A. et al. Ethical principles of the development of artificial intelligence systems for healthcare // Medical doctor and information technology. – 2023. – No 4. – P. 36–41. In Russian]. DOI: 10.25881/18110193_2023_4_36.
7. Colbert G.B. et al. Utility of telemedicine in the COVID-19 era // Rev. Cardiovasc. Med. – 2020. – V. 21. – No 4. – P. 583–587. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.188.
8. Tates K. et al. The effect of screen-to-screen versus face-to-face consultation on doctor-patient communication: an experimental study with simulated patients // J. Med. Internet. Res. – 2017. – V. 19. – No 12. – P. e421. DOI: 10.2196/jmir.8033.
9. Greiner A.L. Telemedicine Applications in Obstetrics and Gynecology // Clin. Obstet. Gynecol. – 2017. – V. 60. – No 4. – P. 853–866. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000328.
10. Леванов В.М. и др. Применение телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи в акушерстве и гинекологии (обзор) // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2021. – Т. 7. – № 2. – С. 23–30. [Levanov V.M. et al. Application of telemedicine technologies in medical care in obstetrics and gynecology (review) // Russian Journal of Telemedicine and E-Health. – 2021. – V. 7. – No 2. – 23–30. In Russian]. DOI: 10.29188/2712-9217-2021-7-2-23-30.
11. Мищенко О.И. и др. Гестационный сахарный диабет: – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 111–120. [Mishenko O.I. et al. Gestational diabetes mellitus – modern representations on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and prevention of complications // The Transbaikalian Medical Bulletin. – 2020. – No 1. – P. 111–120. In Russian].
12. Благодарева М.С. Использование телемедицинских технологий для оказания медицинской помощи беременным с факторами риска преждевременных родов // Российский журнал те-

лемедицины и электронного здравоохранения. – 2022. – Т. 8. – № 4. – С. 54–60. [Blagodareva M.S. The use of telemedicine technologies to provide medical care to pregnant women with risk factors for preterm birth // Russian Journal of Telemedicine and E-Health. – 2022. – V. 8. – No 4. – P. 54–60. In Russian]. DOI: 10.29188/2712-9217-2022-8-4-54-60.
13. Владзимирский А.В. Диагноз по телеграфу: первые научные эксперименты по применению электросвязи в медицинской науке (вторая половина XIX – первая треть XX вв.) // Современная научная мысль. – 2022. – № 4. – С. 201–212. [Vladzymyrskyy A.V. Diagnosis via telegraph: the first scientific experiments on the use of telecommunications in medical science (the second half of the 19th – the first third of the 20th centuries) // Modern scientific thought. – 2022. – No 4. – P. 201–212. In Russian].
14. Hernández C. et al. Impact of telemedicine on assisted reproduction treatment in the public health system // J. Healthc. Qual. Res. – 2020. – V. 35. – No 1. – P. 27–34. DOI: 10.1016/j.jhqr.2019.08.004.
15. Tian Y. et al. Comparing the efficacies of telemedicine and standard prenatal care on blood glucose control in women with gestational diabetes mellitus: randomized controlled trial // JMIR Mhealth Uhealth. – 2021. – V. 9. – No 5. – P. e22881. DOI: 10.2196/22881.
16. Kern-Goldberger A.R. et al. Telemedicine in Obstetrics // Clin. Perinatol. – 2020. – V. 47. – No 4. – P. 743–757. DOI: 10.1016/j.clp.2020.08.007.
17. D'Almeida Lucas Macharet D.V. et al. Implementing telemedicine in urogynecology: a feasibility study // Int. Urogynecol. J. – 2023. – V. 34. – No 7. – P. 1487–1493. DOI: 10.1007/s00192-022-05392-2.
18. Meurice M.E. et al. Social determinants of choosing telemedicine for contraceptive care: a retrospective cohort study // Contraception. – 2024. – No 134. – P. 110414. DOI: 10.1016/j.contraception.2024.110414.
19. Das K.J.H. et al. Use of postpartum contraception during coronavirus disease 2019 (COVID-19): A retrospective cohort study // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2021. – V. 155. – No 1. – P. 64–71. DOI: 10.1002/ijgo.13805.
20. Vatrasresth J. et al. Acceptability of telemedicine for follow up after contraceptive implant initiation at an obstetrics and gynecologic training center // BMC Health Serv. Res. – 2023. – V. 23. – No 1. – P. 817. DOI: 10.1186/s12913-023-09816-7.
21. Grossman D. et al. Safety of medical abortion provided through telemedicine compared with in person // Obstet. Gynecol. – 2017. – V. 130. – No 4. – P. 778–782. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002212.
22. Ireland S., Belton S., Doran F. "I didn't feel judged": exploring women's access to telemedicine abortion in rural Australia // J. Prim. Health Care. – 2020. – V. 12. – No 1. – P. 49–56. DOI: 10.1071/HC19050.
23. Эйзенах И.А. и др. Ранние Mesh-ассоциированные послеоперационные осложнения при установке синтетических сетчатых имплантов с двумя и четырьмя рукавами у женщин с пролапсом гениталий // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 61–64. [Eizenakh I.A. et al. Early postoperative Mesh-related complications after placing two- and four-sleeved synthetic implants in women with genitals prolapse // Medicine in Kuzbass. – 2017. – V. 16. – No 1– P. 61–64. In Russian].
24. Короткевич О.С. и др. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении несостоятельности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3. – № 4. – С. 32–38. [Korotkevitch O.S. et al. Clinical efficiency of vaginal training device in treatment of pelvic organ prolapse in elderly women // Fundamental and Clinical Medicine. – 2018. – V. 3. – No 4. – P. 32–38. In Russian].
25. Toaff M.C. et al. Telemedicine in Urogynecology // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2021. – V. 48. – No 3. – P. 487–499. DOI: 10.1016/j.ogc.2021.05.004.
26. Ragheb J.W. et al. Retrospective study evaluating telehealth antenatal anesthesia consults for high-risk obstetric patients // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2022. – V. 35. – No 25. – P. 8836–8843. DOI: 10.1080/14767058.2021.2005566.
27. Kabukye J.K. et al. Implementing smartphone-based telemedicine for cervical cancer screening in Uganda: qualitative study of stakeholders' perceptions // J. Med. Internet. Res. – 2023. – No 25. – P. e45132. DOI: 10.2196/45132.
28. Asgary R. et al. Evaluating smartphone strategies for reliability, reproducibility, and quality of VIA for cervical cancer screening in the Shiselweni region of Eswatini: A cohort study // PLoS Med. – 2020. – V. 17. – No 11. – P. e1003378. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003378.
29. Sharma D. et al. Feasibility of implementing cervical cancer screening program using smartphone imaging as a training aid for nurses in rural India // Public. Health. Nurs. – 2018. – V. 35. – No 6. – P. 526–533. DOI: 10.1111/phn.12517.
30. De Castro Hillmann E. et al. Cervical digital photography: an alternative method to colposcopy // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2019. – V. 41. – No 8. – P. 1099–1107. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.10.025.
31. Taghavi K. et al. Colposcopy telemedicine: live versus static swede score and accuracy in detecting CIN2+, a cross-sectional pilot study // BMC Womens Health. – 2018. – V. 18. – No 1. – P. 89. DOI: 10.1186/s12905-018-0569-1.
32. Quinley K.E. et al. Use of mobile telemedicine for cervical cancer screening // J. Telemed. Telecare. – 2011. – V. 17. – No 4. – P. 203–209. DOI: 10.1258/jtt.2011.101008.
33. Hitt W.C. et al. Telemedical cervical cancer screening to bridge medicaid service care gap for rural women // Telemed. J. E. Health. – 2013. – V. 19. – No 5. – P. 403–408. DOI: 10.1089/tmj.2012.0148.
34. Kudva V. et al. Andriod device-based cervical cancer screening for resource-poor settings // J. Digit. Imaging. – 2018. – V. 31. – No 5. – P. 646–654. DOI: 10.1007/s10278-018-0083-x.
35. Thomas N.A. et al. Patient perceptions, opinions and satisfaction of telehealth with remote blood pressure monitoring postpartum // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – V. 21. – No 1. – P. 153. DOI: 10.1186/s12884-021-03632-9.

DOI: 10.48612/cgma/bnt6-khzu-pbh6

ДОАБОРТНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ: ВЗГЛЯД ПСИХИАТРА

В.В. Титова*, А.В. Лифанова

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

REPRODUCTIVE CHOICE COUNSELING: A PSYCHIATRIST'S PERSPECTIVE

V.V. Titova*, A.V. Lifanova

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

***E-mail:** vivlan2001@mail.ru

Аннотация

Лекция посвящена обзору современных исследований в области психоэмоционального состояния женщин с незапланированной и нежеланной беременностью. Подробно рассмотрены факторы, влияющие на динамику эмоциональных реакций женщин во время беременности и в послеродовом периоде. Особое внимание уделено мотивам репродуктивного выбора, ведущим к аборту или, напротив, к сохранению незапланированной беременности.

Ключевые слова: незапланированная беременность, репродуктивный выбор, эмоциональные реакции.

Abstract

The lecture is a review of modern researches on the psycho-emotional state of women with unplanned and unwanted pregnancy. The factors influencing the dynamics of emotional reactions of women during pregnancy and in the postpartum period are discussed in details. A particular attention is paid to the motives of reproductive choice leading to abortion or, on the contrary, to the preservation of unplanned pregnancy.

Keywords: unplanned pregnancy, reproductive choice, emotional reactions.

Ссылка для цитирования: Титова В.В., Лифанова А.В. Доабортное консультирование: взгляд психиатра. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 122–124.

Профилактика абортов является одной из приоритетных задач государственной важности, направленных на сохранение репродуктивного потенциала женщин и улучшение демографической ситуации в нашей стране. Вместе с тем незапланированная и тем более нежеланная беременность для многих женщин являются серьезным стрессом, ведущим к формированию различных аффективных нарушений и расстройств адаптации, что, в свою очередь, существенно затрудняет взаимодействие специалиста с такими женщинами в рамках доабортного консультирования и снижает его эффективность.

По данным метаанализа и систематического обзора, выполненного H.D. Nelson и соавт. (2022), обобщивших данные 36 исследований (n = 524 522), в которых изучали связь нежелательной беременности с исходами для матери и ребенка, было в числе прочего установлено, что незапланированная беременность связана с высокой частотой (23.3%) депрессии в I триместре, а также с высокими рисками депрессии на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде [1]. В кросс-секционном исследовании M. Kasujja и соавт. (2024) с участием 353 беременных женщин в качестве скринингового метода оценки их психоэмоционального состояния использовали опросник PHQ-9, который позволяет выявить критерии большой или малой депрессии согласно DSM-IV. Проведенный исследователями многофакторный логистический регрессионный анализ идентифицировал основные факторы, связанные с развитием депрессии у беременных, – это возраст менее 20 либо старше 35 лет, незапланированная беременность, домашнее насилие и употребление алкоголя [2]. Интересные результаты были получены в лонгитюдном когортном исследовании L. Muskens и соавт. (2022), где наблюдение за беременными проводилось с I триместра беременности на протяжении 21 месяца (до 12 месяцев послеродового периода). В исследовании приняли участие 1928 беременных женщин, в том числе 111 женщин с незапланированной беременностью. Депрессивные симптомы оценивали в каждом триместре беременности и пять раз после родов; с этой целью использовали шкалу EPDS (Эдинбургская шкала послеродовой депрессии). В результате исследования было установлено, что незапланированная беременность может иметь долгосрочное негативное влияние на психическое здоровье женщины, начиная с I триместра беременности и заканчивая послеродовым периодом, поэтому такие женщины нуждаются в раннем скрининговом обследовании и постоянном сопровождении специалиста на всем протяжении беременности и после родов [3]. В другом кросс-секционном исследовании, проведенном S. Wyatt и соавт. (2021), с обследованием 505 беременных женщин из Шри-Ланки были получены убедительные данные о высоком фоне тревоги у беременных женщин с признаками депрессии (отношение шансов (ОШ) 1.13, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1.07–1.20), на этом фоне воспринимаемая ими социальная поддержка была ниже (ОШ 0.91, 95% ДИ 0.89–0.93) [4]. Похожие результаты были получены в исследовании A.M. Alnasheet и соавт. (2024), в котором изучали возможные

факторы риска развития тревожных расстройств у беременных на разных сроках беременности. Это исследование также имело кросс-секционный дизайн, в нем приняли участие 513 беременных женщин. Все они были обследованы с использованием адаптированного опросника тревоги у беременных PRAQ-R2. В результате исследования было выявлено, что 15% беременных имели высокий уровень тревоги, 38% – умеренный. У женщин с незапланированной беременностью уровень тревоги был значительно выше, чем у остальных ($p = 0.019$). Кроме того, исследователями была установлена связь высокого уровня тревоги с незанятостью беременной (домохозяйки, безработные) [5]. Основной целью следующего кросс-секционного исследования, выполненного H. Tarafa и соавт. (2022), были изучение возможных факторов и оценка вклада каждого из факторов, связанных с повышенной тревожностью у беременных. Было обследовано 406 беременных, отобранных методом систематической случайной выборки. Для оценки проявлений и степени выраженности тревоги так же, как и в предыдущем исследовании, использовали адаптированный опросник PRAQ-R2 (Pregnancy Related Anxiety Questionnaire Revised), на основании которого было обнаружено, что 32.7% беременных от общей выборки имели повышенную тревожность, связанную с беременностью. Полученные в исследовании данные были обработаны с использованием логистического регрессионного анализа. Авторами исследования были выявлены следующие факторы, обнаружившие достоверное влияние на тревогу, связанную с беременностью: нежелательная беременность (ОШ = 2.77, 95% ДИ 1.71–4.54), высокий воспринимаемый стресс (ОШ = 2.39, 95% ДИ 1.54–3.62), молодой возраст (ОШ = 2.14, 95% ДИ 1.49–2.83), наличие депрессии (ОШ = 2.09, 95% ДИ 1.39–2.89), низкий уровень дохода (ОШ = 2.01, 95% ДИ 1.29–3.14), недостаточная социальная поддержка (ОШ = 1.79, 95% ДИ 1.14–3.37) [6]. Риски для психического здоровья во время нежелательной беременности и в первые два года после родов (у тех женщин, которые сохранили нежелательную беременность) в сравнении с женщинами с запланированной и желанной беременностью изучали в исследовании N. Mizunuma и соавт. (2024). Общая выборка в этом исследовании составила 7265 женщин. Для оценки относительных рисков развития психических расстройств, связанных с нежелательной беременностью, в сравнении с женщинами, вынашивающими запланированную и желанную беременность, использовали модифицированную регрессию Пуассона. Выявлено, что при незапланированной и нежеланной беременности были более высокие риски для психического здоровья на протяжении всей беременности, при этом у группы женщин с нежеланной беременностью наблюдались значительно более высокие показатели психологического дистресса (относительный риск (ОР) 1.63), хроническая боль (ОР 1.63) и повторяющиеся фантазии о смерти (ОР 2.18). По данным авторов этого исследования, мысли о смерти у этой группы женщин сохранялись и в послеродовом периоде (ОР 1.40) [7]. В следующем исследовании, выполненном T. Bete и соавт. (2024), изучали суицидальные риски у беременных, в том числе при нежеланной беременности. В исследовании участвовали 543 беременные женщины, рандомизированные методом систематической случайной выборки. Исследование было кросс-секционным, оценку суицидального риска проводили при помощи опросника Composite International Diagnostic и структурированного интервью. Для оценки взаимосвязей использовали многомерную логистическую регрессию: переменные, которые имели значение $p < 0.05$, считали значимо связанными. В результате исследования было обнаружено, что у 11.15% беременных женщин имели место суицидальные мысли (95% ДИ 8.75–14.11), тесно взаимосвязанные с нежелательной беременностью, наличием симптомов депрессии, тревоги, переживанием насилия со стороны партнера и наличием признаков выраженного стресса, обусловленного различными причинами [8].

Во многих исследованиях также изучали влияние незапланированной беременности на развитие в будущем послеродовой депрессии. Так, M. Nakano и соавт. (2020) в лонгитюдном исследовании изучили выборку 1050 беременных женщин в Японии, каждая из которых проходила обследование в I триместре беременности, сразу после родов, через месяц и через три месяца после родов. Для верификации наличия и степени тяжести послеродовой депрессии авторы исследования использовали модифицированную японскую версию Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии (EPDS). В результате исследования были выявлены факторы, доказательно повышающие риск развития послеродовой депрессии: негативные чувства по поводу собственной беременности, искусственное и комбинированное вскармливание, молодой возраст, отсутствие или недостаточность социальной поддержки, наличие психического заболевания в анамнезе до беременности [9]. В следующем проспективном когортном исследовании, выполненном I.K. Alsahafi и соавт. (2024), также оценивали связь между незапланированной беременностью и развитием послеродовой депрессии. В исследовании приняли участие 236 беременных женщин, которые были разделены на три группы по результатам тестирования по Лондонской шкале незапланированной беременности: у женщин первой группы беременность была незапланированной (они составили 25.8% от общей выборки), женщины второй группы имели амбивалентное отношение к собственной беременности (36.0% от общей выборки), женщины третьей группы имели запланированную и желанную беременность (38.1% от общей выборки). Для оценки депрессии у женщин каждой из групп использовали Эдинбургскую шкалу послеродовой депрессии (EPDS). По результатам EPDS из общей выборки 77.5% женщин не имели признаков антенатальной депрессии и у 73.35% женщин отсутствовали признаки постнатальной депрессии. При этом авторами было установлено, что на развитие депрессии в антенатальном периоде наибольшее влияние оказывают такие факторы, как стрессовые события, плохие взаимоотношения с партнером и отсутствие поддержки семьи. Развитие депрессии в послеродовом периоде наиболее связано с молодым возрастом, незапланированной беременностью, отсутствием поддержки семьи и типом родов [10].

С точки зрения доабортного консультирования при незапланированной или нежеланной беременности интересными также представляются результаты недавно проведенного анализа 19 исследований, проиндекси-

рованных в научных базах данных, опубликованных с 2008 по 2023 г., выполненного W.Y. Beumer и соавт. (2025). Все исследования касались нежеланной беременности, их авторы изучали мотивацию беременных женщин, ведущую к аборту или, напротив, к сохранению нежеланной беременности. Тщательный анализ и сопоставление результатов, полученных в этих исследованиях, позволили авторам выявить наиболее частые мотивы, ведущие к аборту при незапланированной беременности:

- мотивы, связанные с планированием семьи (отсутствие желания иметь детей, неподходящее время для рождения ребенка, полная семья с достаточным, по мнению женщины, числом детей и т.д.);
- сложности во взаимоотношениях с партнером;
- бытовые и финансовые трудности;
- стигма, стыд и ожидание негативной реакции со стороны близкого окружения.

В свою очередь, основные мотивы женщин для сохранения нежеланной беременности оказались сходными во всех исследованиях – это поддерживающий партнер и личные убеждения женщины относительно беременности [11].

Приведенные результаты исследований обусловливают необходимость раннего скрининга беременных на выявление признаков депрессии и тревожных расстройств, а также диагностики других возможных психических нарушений и суицидального риска с целью оказания своевременной квалифицированной помощи и повышения эффективности доабортного консультирования.

Литература

1. Nelson H.D. et al. Associations of unintended pregnancy with maternal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2022. – V. 1328. – No 17. – P. 1714–1729. DOI: 10.1001/jama.2022.19097.
2. Kasujja M. et al. Factors associated with antenatal depression among women attending antenatal care at Mubende Regional Referral Hospital: a cross-sectional study // BMC Women's Health. – 2024. – V. 24. – No 1. – P. 195. DOI: 10.1186/s12905-024-03031-0.
3. Muskens L. et al. The association of unplanned pregnancy with perinatal depression: a longitudinal cohort study // Arch Women's Ment Health. – 2022. – V. 25. – No 3. – P. 611–620. DOI: 10.1007/s00737-022-01225-9.
4. Wyatt S. et al. Predictors and occurrence of antenatal depressive symptoms in Galle, Sri Lanka: a mixed-methods cross-sectional study // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – V. 21. – No 1. – P. 758. DOI: 10.1186/s12884-021-04239-w.
5. Alnasheet A.M. et al. The prevalence and risk factors of pregnancy-related anxiety in Bahrain // Cureus. – 2024. – 16. – No 4. – e57404. DOI: 10.7759/cureus.57404.
6. Tarafa H. et al. Factors associated with pregnancy-related anxiety among pregnant women attending antenatal care follow-up at Bedelle general hospital and Metu Karl comprehensive specialized hospital, Southwest Ethiopia // Front Psychiatry. – 2022. – No 13. – 938277. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.938277.
7. Mizunuma N. et al. Mental health risks in pregnancy and early parenthood among male and female parents following unintended pregnancy or fertility treatment: a cross-sectional observational study // BMC Pregnancy Childbirth. – 2024. – V. 24. – No 1. – P. 860. DOI: 10.1186/s12884-024-07082-x.
8. Bete T. et al. Suicidal ideation and associated factors among pregnant women attending antenatal care at public hospitals of Harari regional state, eastern Ethiopia: a cross-sectional study // PLoS One. – 2024. – V. 19. – No. 3. – e0300417. DOI: 10.1371/journal.pone.0300417.
9. Nakano M. et al. Early risk factors for postpartum depression: a longitudinal Japanese population-based study // Journal of affective disorders. – 2020. – No 269. – P. 148–153. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.026.
10. Alsahafi I.K. et al. Unplanned pregnancy and risk of peripartum depression: a prospective cohort study in Saudi pregnant women attending antenatal care clinic // Annals of medicine and surgery (London). – 2024. – V. 86. – No 2. – P. 666–677. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001573.
11. Beumer W.Y. et al. Motivations for abortion or continuation of an unwanted pregnancy: a scoping review of the global literature // Perspect Sex Reprod Health. – 2025. – V. 57. – No. 1. – P. 45–62. DOI: 10.1111/psrh.12293.

DOI: 10.48612/cgma/bdt4-m27b-69b6

ЛИМФЕДЕМА МОШОНКИ

С.М. Чудных[1, 2], А.В. Жукова[1], Р.Г. Аскерханов[1], К.А. Павленко[1], Н.А. Фадеева[1, 3, 4], Н.О. Савенкова[1*]

[1] ГБУЗ «Московский научно-клинический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва

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

[3] ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» ДЗМ, Москва

[4] ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

SCROTAL LYMPHEDEMA

S.M. Chudnykh[1, 2], A.V. Zhukova[1], R.G. Askerhanov[1], K.A. Pavlenko[1], N.A. Fadeeva[1, 3, 4], N.O. Savenkova[1*]

[1] Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

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

[3] Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

[4] Russian Medical Academy of Continuious Professional Education, Moscow, Russia

***E-mail:** nata.yujnaja@yandex.ru

Аннотация

Мошоночная слоновость (элефантиаз), или массивная генитальная лимфедема (ГЛ), – это заболевание, вызванное обструкцией, аплазией или гипоплазией лимфатических сосудов, дренирующих мошонку. Данная патология может быть как врожденной, так и приобретенной. Чаще всего причиной приобретенной лимфедемы является инфекция. Особенность элефантиаза мошонки – постепенное прогрессирующее течение. Наиболее распространенными инфекциями, приводящими к мошоночной слоновости, являются венерическая лимфогранулема или филяриатозное заражение *Wuchereria bancrofti*. Из-за редкой встречаемости этих инфекций в западных странах, в отличие от Африки и Азии, мошоночная слоновость считается необычным заболеванием. Другие причины этого заболевания включают хроническое воспаление, неоплазму, облучение и диссекцию лимфатических узлов. ГЛ чаще всего возникает идиопатически. Зарубежные литературные данные по патофизиологии и хирургическому лечению ГЛ немногочисленны, но указывают на ожирение как на основную способствующую заболеванию причину. Хирургическое лечение ГЛ направлено на улучшение подвижности пациента, а также мочеиспускательной и половой функции. В отечественной литературе отсутствует систематизированная информация о данной нозологии; встречаются единичные статьи с описанием клинических случаев, что усложняет окончательное установление диагноза. В представленной статье описан уникальный клинический случай вторичной массивной ГЛ, развившейся у пациента вследствие морбидного ожирения. В связи с запущенностью и тяжестью патологического процесса потребовалось хирургическое вмешательство с применением пособия по методике Р.Г. Чарльза, в результате извлечен макропрепарат размером 56 × 22 × 39 см и весом 33 кг.

Ключевые слова: лимфедема, массивная мошоночная лимфедема, морбидное ожирение, операция по Р.Г. Чарльзу.

Abstract

Scrotal elephantiasis or massive genital lymphedema (GL) is a disease caused by obstruction, aplasia, or hypoplasia of the lymphatic vessels draining the scrotum. This pathology can be either congenital or acquired. Most often, acquired lymphedema is caused by infection. Scrotal elephantiasis has a specific feature – gradual progressive course. The most common infections leading to scrotal elephantiasis are venereal lymphogranuloma or filariasis infection with Wuchereria bancrofti. Opposite to Africa and Asia, in Western countries scrotal elephantiasis is a rare pathology because its triggering infections are also rare at these territories. Other causes of this disease include chronic inflammation, neoplasm, exposure to radiation and lymph node dissection. Genital lymphedema is most often an idiopathic disease. There is not much information in literature on GL pathophysiology and its surgical treatment, but obesity is considered to be a basic reason for causing GL in the Western world. GL surgical treatment is aimed at improving patient's mobility, as well as urinary and sexual functions. There is no systematic information about this nosology in Russian literature; there are only isolated articles describing clinical cases, which complicates the final diagnosis. In this article, we describe a unique clinical case of secondary massive genital lymphedema which developed in a patient with morbid obesity. This neglected and severe pathological process required surgical intervention by R.G. Charles technique. The excised macropreparation weighted 33 kg and sized 56 × 22 × 39 cm.

Keywords: lymphedema, massive scrotal lymphedema, morbid obesity, R.G. Charles surgery.

Ссылка для цитирования: Чудных С.М., Жукова А.В., Аскерханов Р.Г., Павленко К.А., Фадеева Н.А., Савенкова Н.О. Лимфедема мошонки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 125–129.

Мошоночная слоновость (элефантиаз), или массивная генитальная лимфедема (ГЛ), – это заболевание, вызванное обструкцией, аплазией или гипоплазией лимфатических сосудов, дренирующих мошонку. Данная патология может быть как врожденной, так и приобретенной. Чаще всего причиной приобретенной лимфедемы является инфекция [1].

Нарушение лимфатического дренажа при ГЛ приводит к отеку интерстициальной и подкожной ткани и в дальнейшем к фиброзу, коллагеновой гиперплазии, потере эластичности и утолщению кожной складки [2, 3]. Впервые данный тип патологии был описан в 1998 г. G. Farshid и соавт. как отдельная клинико-морфологическая форма болезни после исследования поражения мягких тканей конечностей у 14 пациентов с морбидным ожирением [4]. Клинически принято различать два типа лимфедемы: первичную, ассоциированную с наследственными нарушениями в структуре или функционировании лимфатических капилляров, и вторичную, причиной появления которой является механическое повреждение вследствие перенесенной травмы или операции либо при обструкции лимфатического русла, обусловленной в числе прочего паразитарной инфекцией [4–6]. Несмотря на то что в основе как первичной, так и вторичной лимфедемы лежат изменения лимфатических капилляров или сосудов и связанные с этим нарушения лимфатического оттока, развитие и течение заболевания у пациентов могут отличаться. В частности, у некоторых пациентов развивается состояние, которое носит название «массивная локализованная лимфедема», согласующееся в литературе с морбидным ожирением [6–10]. ГЛ, связанная с морбидным ожирением, – хроническое заболевание с многофакторным патогенезом; сопутствующей патологией часто является сахарный диабет [2, 3, 11]. Из-за повышенного риска осложнений у пациентов с ожирением, в том числе бариатрического профиля, им редко предлагают хирургическое лечение на первичной консультации [3]. Данная ситуация может привести к задержке лечения или способствовать прогрессированию заболевания. Встречается также синдром скрытого полового члена, при котором половой член скрыт в окружающей его ткани мошонки, пораженной лимфедемой.

Лечение лимфедемы определяется этиологией. Ответ на терапию часто зависит от того, можно ли обратить вспять лимфатическое расстройство. В случаях, когда лимфедема вызвана перегрузкой жидкостью или застойной сердечной недостаточностью, применяют диуретические препараты. Антибиотики используют, соответственно, в случаях острой инфекции. Когда имеется хронический процесс с последующим кожным и подкожным фиброзом, оправдана более агрессивная терапия. Для лечения данной патологии также применяют консервативные методики: физиолечение, медикаментозные препараты, снижение массы тела. В наиболее запущенных случаях необходимо применение хирургических методов лечения. При выборе правильного хирургического подхода для пациента с ГЛ важно учитывать масштаб проблемы, состояние прогрессирования заболевания и любую сопутствующую патологию.

Хирургическое лечение ГЛ в целом делится на две категории: физиологическое и резекционное. Физиологическое лечение направлено на улучшение антероградного тока лимфы путем увеличения дренажной способности, в то время как во время резекционных процедур минимизируют тяжесть процесса, проводя иссечение пораженных участков. Принято считать, что физиологическое лечение следует проводить на ранних стадиях в качестве попытки сохранить лимфодренаж до прогрессирования фиброза и отложения жира. Напротив, резекционное вмешательство применимо на любой стадии лимфедемы [12, 13].

Лимфатический анастомоз можно применять у пациентов с ГЛ на самых ранних стадиях с удовлетворительными результатами и низким риском рецидива: отмечены успешные результаты в зарубежной практике с применением хирургического пособия с целью улучшения антероградного тока лимфатической жидкости вследствие увеличения дренажной способности или ультрамикрохирургического лимфовенозного анастомоза [15–17].

В настоящее время наиболее часто выполняемыми физиологическими хирургическими методами лечения являются лимфовенозный анастомоз и васкуляризированный перенос лимфатических узлов [13]. Комбинированное хирургическое вмешательство с иссечением тканей и реконструкцией может обеспечить удовлетворительные результаты и существенное улучшение качества жизни. Радикальное вмешательство направлено на удаление отечной ткани с целью улучшения функции и гигиены. Эти операции показаны, когда лимфедема прогрессировала до значительного фиброза и жировой инфильтрации, что приводит к нарушению оставшихся лимфатических каналов [13, 14]. Методы удаления или иссечения для лечения ГЛ могут включать частичную или полную резекцию кожи и подкожной клетчатки, связанной с лимфодренажем. Операция по методике Р.Г. Чарльза была предложена как модификация процедуры удаления, при которой хирурги вырезают по окружности и повторно покрывают дефекты с помощью расщепленных по толщине трансплантатов, взятых из регенерировавших тканей. Эта операция считается самой ранней и радикальной хирургической техникой [15], однако принципы остаются актуальными для пациентов с терминальной стадией лимфедемы. Для некоторых пациентов использование такого метода может обеспечить отличные конечные результаты.

Клинический случай

Пациент А., 60 лет, поступил в хирургическое отделение Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова с жалобами на увеличение мошонки в объеме, снижение способности к самообслуживанию, неспособность к самостоятельному передвижению, эмоциональный и физический дискомфорт, трудности при физиологических отправлениях, невозможность соблюдения личной гигиены, развитие кожной инфекции (рис. 1).

Из истории болезни известно, что у пациента длительный анамнез ожирения, отметил появление новообразования мошонки в 2009 г., которое увеличивалось в размерах с течением времени; ранее за медицинской помощью не обращался. Постепенно снижалась функциональная активность, пациент стал физически зависим от родственников, осуществляющих уход за ним, вследствие трудности активного передвижения из-за наличия образования в области мошонки. В 2023 г. впервые обратился на консультацию к хирургу в МКНЦ им. А.С. Логинова, по результатам которой было принято решение воздержаться от оперативного лечения в связи с морбидным ожирением (ИМТ = 80,2 кг/м^2) и рассмотреть повторно вопрос о хирургическом лечении после снижения веса при помощи консервативных или хирургических методик.

В 2024 г. пациент вновь обратился на консультацию к хирургу, самостоятельно снизив вес с 214 до 160 кг при помощи ограничений в рационе питания. В июле 2024 г., на момент обращения в МКНЦ им. А.С. Логинова, пациент А. был полностью иммобилизован и не способен к самообслуживанию.

Объективно: мошонка увеличена в размерах, 50 × 60 см, плотноэластической консистенции, кожа ее утолщена. В обла-

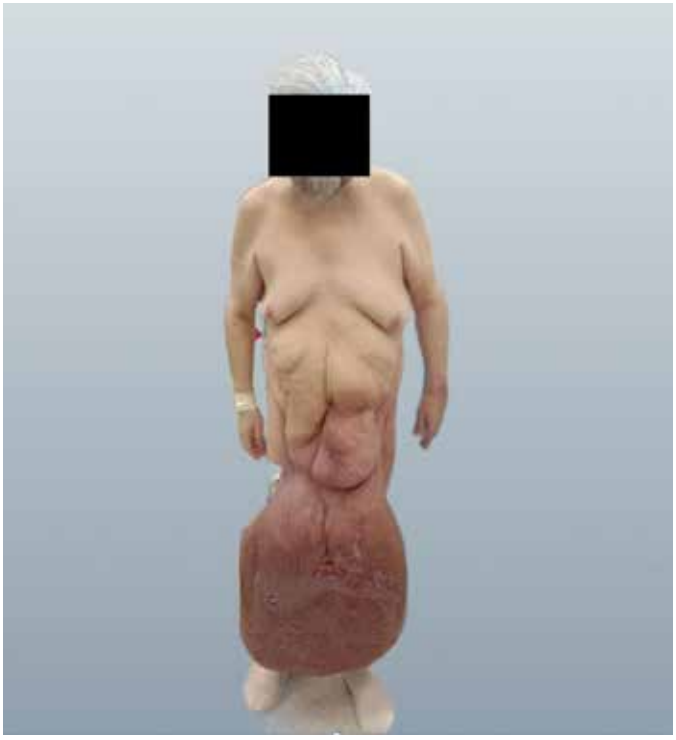


Рис. 1. Пациент А., 60 лет, диагноз: «лимфедема мошонки»

Рис. 2. МСКТ органов малого таза, почек, брюшной полости с внутривенным контрастированием; сагиттальная проекция

сти паховой складки слева – поверхностная рана размерами 5 × 7 см, дно представлено свежими грануляциями, в области нижнего левого квадранта новообразования – рана размерами 8 × 10 см, дно представлено нежными грануляциями. В области правой паховой складки рана размером 7.5 см, дно представлено нежными грануляциями; кожа, покрывающая новообразование, изменена, утолщена. Головка полового члена не визуализируется в связи с нахождением в массиве мошонки.

Компьютерная томография органов малого таза, почек, брюшной полости с внутривенным контрастированием (рис. 2): почки обычных размеров, расположены типично, паренхима не истончена, накопление контрастного препарата не изменено, чашечно-лоханочная система и мочеточники не расширены, не деформированы, конкрементов не содержат, интрапаренхиматозных образований почек не выявлено; гипертрофия колонны Бертини в средней трети левой почки; мочевой пузырь не деформирован, стенка не утолщена; предстательная железа и семенные пузырьки дифференцированы, предстательная железа не увеличена в размерах (29 × 43 × 37 мм), объемом 24 мл; отмечается выраженное увеличение мошонки в размерах (56 × 22 × 39 см) с утолщением и отеком кожи мошонки до 20 мм, содержимое жидкостное (12–15 HU во все фазы сканирования); лимфоузлы – забрюшинной, брыжеечной и тазовой лимфаденопатии нет; брюшина без локальных утолщений, асцита нет; аорта и ее ветви – в стенке множественные кальцинированные бляшки без формирования значимого стеноза.

По результатам лабораторных анализов выявлены умеренная гипопротеинемия с гипоальбуминемией, электролитные нарушения в виде гипокалиемии, железодефицитная анемия с необходимостью медикаментозной коррекции в рамках предоперационной подготовки. Также отмечено повышение уровня провоспалительных маркеров.

На основании данных анамнеза, жалоб, физикального осмотра, результатов инструментально-лабораторных исследования установлен диагноз ГЛ. Решением общеврачебного консилиума определены тактика и объем оперативного пособия, принято решение о выполнении иссечения лимфедемы в пределах здоровых тканей по методике Р.Г. Чарльза. Хирургическое лечение проводили в условиях междисциплинарного взаимодействия команды врачей: абдоминальных и бариатрических хирургов, уролога.

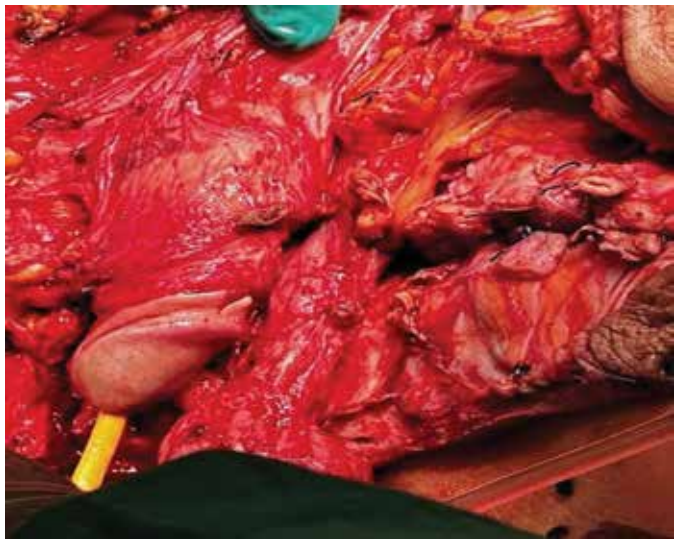


Рис. 3. Этап выделения полового члена

В условиях спино-эпидуральной анестезии из двух доступов путем деликатной послойной диссекции выделены правое и левое яичко. Через кожный ход, сформированный за годы существования новообразования мошонки, пальпаторно определена головка полового члена, иссечены жировые массы в пределах здоровых тканей, мочевой пузырь катетеризирован (рис. 3).

Рис. 4. Этап кожно-пластической реконструкции мошонки

Рис. 5. Макропрепарат иссеченного новообразования, 56 × 22 × 39 см, 33 кг

В ходе вмешательства удалены фиброзированные жировые массы, измененная кожа мошонки, выделены и сохранены правое и левое яички, выполнена скротопластика с созданием срединного шва мошонки (рис. 4).

Иссеченный макропрепарат размерами 56 × 22 × 39 см, весом 33 кг (рис. 5) направлен для гистологической верификации в отделение патологической анатомии, где установлен окончательный диагноз: «лимфедема мошонки».

Биологические образцы для морфологического анализа зафиксированы в 4%-ном растворе формальдегида, обработаны по стандартной гистологической методике и залиты в парафин. В ходе исследования для визуализации сосудистого русла мошонки использовали окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином и иммуногистохимический анализ с применением молекулярного маркера эндотелиоцитов лимфатических сосудов Podoplanin. Макроскопически новообразование представлено опухолью неправильной формы с измененной

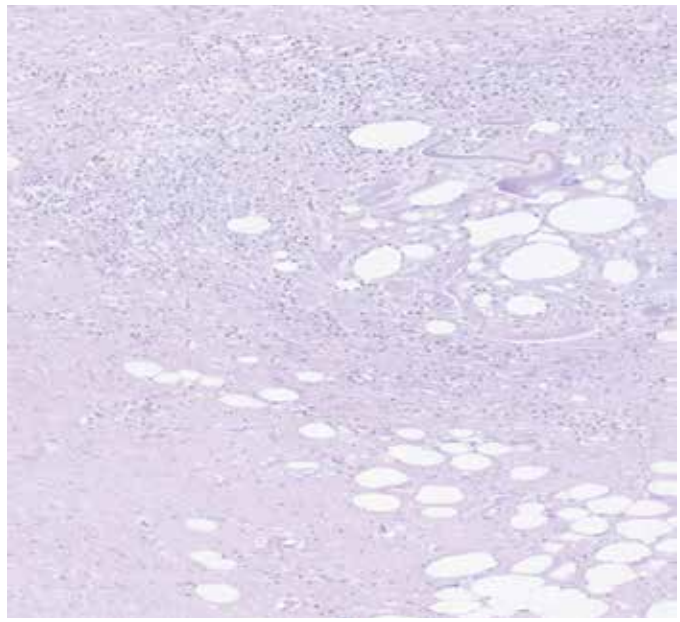


Рис. 6. Микропрепарат: рассеянная воспалительная инфильтрация кожи (окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 20)

Рис. 7. Вид раны на 14-е сутки послеоперационного периода

кожей с хроническими язвами (см. рис. 5) и лимфореей, гистологически – тканями с расширенными кровеносными и лимфатическими сосудами с дистрофическими изменениями и рассеянной воспалительной инфильтрацией (рис. 6).

В послеоперационном периоде для коррекции белково-энергетической недостаточности пациент был консультирован нутрициологом в связи с гипертонической болезнью в анамнезе, также был консультирован заведующим кардиологическим отделением. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на седьмые сутки после хирургического вмешательства с рекомендациями динамического наблюдения у эндокринолога, диетолога, кардиолога по месту жительства. Послеоперационные швы удалены на четырнадцатые сутки после операции, послеоперационные раны зажили первичным натяжением (рис. 7).

Данный клинический случай является уникальной демонстрацией ГЛ с синдромом скрытого полового члена, связанным с морбидным ожирением. В большинстве случаев операций по удалению лимфедемы при вовлечении кожи в патологический процесс последняя должна быть удалена. Подкожная ткань мошонки, уплотненная и имбибированная лимфатической жидкостью, также подлежит удалению. Яички и семенной канатик, как правило, сохраняются и не затрагиваются лимфедемой. Однако в некоторых случаях кожа полового члена может быть отделена от ствола полового члена вследствие увеличенного веса пораженной мошонки. После выделения пениса проводят расщепленную кожную трансплантацию. Яички перемещают в мягкие ткани бедра или нижнюю часть живота при отсутствии достаточного количества остаточных тканей для реконструкции мошонки [1].

Заключение

Генитальная лимфедема с синдромом скрытого полового члена у пациента с патологическим ожирением является сложным клиническим случаем независимо от соблюдения пациентом предписаний по снижению веса. Комплексное хирургическое вмешательство с иссечением тканей и реконструкцией может обеспечить удовлетворительные результаты и существенное улучшение качества жизни. Нами был выбран радикальный метод хирургического лечения по методике Р.Г. Чарльза в связи с выраженной распространенностью патологического процесса, прогрессированием фиброза и жировой инфильтрации тканей мошонки.

Заболевания органов половой системы нередко приводят как к тяжелой психологической травме, так и к снижению функциональной активности пациентов. Для успешного лечения необходим комплексный подход, включающий медицинскую помощь, психологическую поддержку и активное вовлечение в лечебный процесс самого пациента и его родственников.

Объединение знаний и опыта специалистов мультидисциплинарной команды обеспечивает оптимальные условия для успешного лечения этой редко встречающейся патологии. Представленный клинический случай подчеркивает важность командного взаимодействия и необходимость дальнейшего исследования и систематизации данных, разработки эффективных алгоритмов диагностики и лечения лимфедемы мошонки.

Пациент дал письменное разрешение на публикацию фотоматериалов.

Литература

1. Pastor C. et al. Scrotal lymphedema // Eplasty. – 2011. – V. 11. – P. 15.
2. Hennessey D.B. et al. Surgical management of chronic genital lymphoedema // Case Reports. – 2018. – V. 2018. DOI: 10.1136/bcr-2018-225183.
3. Tekin H.G. et al. Resection and reconstruction of idiopathic scrotal elephantiasis: surgical approach and quality of life assessment // BMJ Case Reports CP. – 2021. – V. 14. – No 10. – P. e244018.
4. Farshid G. et al. Massive localized lymphedema in the morbidly obese: a histologically distinct reactive lesion simulating liposarcoma // The American journal of surgical pathology. – 1998. – V. 22. – No 10. – P. 1277–1283.
5. McDougal W.S. Lymphedema of the external genitalia // The Journal of urology. – 2003. – V. 170. – No 3. – P. 711–716.
6. Rahman G.A. et al. Giant scrotal lymphedema of unclear etiology: a case report // Journal of medical case reports. – 2009. – V. 3. – P. 1–4.
7. Тилляшайхов М.Н. и др. Реконструктивная пластика гениталий при гигантской слоновости наружных половых органов у мужчины // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 107–113.
8. Goshtasby P. et al. Pseudosarcoma: massive localized lymphedema of the morbidly obese // Obesity surgery. – 2006. – V. 16. – No 1. – P. 88–93.
9. Manduch M. et al. Massive localised lymphoedema: a clinicopathological study of 22 cases and review of the literature // Journal of clinical pathology. – 2009. – V. 62. – No 9. – P. 808–811.
10. Jandali Z., Lucian J., Corrado C. Lipedema: a practical guidebook. – Springer International Publishing. URL: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-86717-1.
11. Machol 4th J.A., Langenstroer P., Sanger J. R. Surgical reduction of scrotal massive localized lymphedema (MLL) in obesity // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. – 2014. – V. 67. – No 12. – P. 1719–1725.
12. Campisi C. et al. Microsurgery for lymphedema: clinical research and long-term results // Microsurgery. – 2010. – V. 30. – No 4. – P. 256–260.
13. Kung T.A. et al. Current concepts in the surgical management of lymphedema // Plastic and reconstructive surgery. – 2017. – V. 139. – No 4. – P. 1003e–1013e.
14. Kobayashi M.R. et al. Lymphedema // Clinics in plastic surgery. – 1987. – V. 14. – No 2. – P. 303–313.
15. Mavili M.E. et al. Modified Charles operation for primary fibrosclerotic lymphedema // Lymphology. – 1994. – V. 27. – No 1. – P. 14–20.
16. Slim K. et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument // ANZ Journal of Surgery. – 2003. – V. 73. – No 9. – P. 712–716.
17. 17. Scaglioni M.F. et al. Lymphovenous anastomosis and debulking procedure for treatment of combined severe lower extremity and genital lymphedema: A case report // Microsurgery. – 2018. – V. 38. – No 8. – P. 907–911.

DOI: 10.48612/cgma/2z5f-r35n-mz4x

ЛАНГЕРГАНСОКЛЕТОЧНЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ж.В. Шейх[1, 2, 3], Е.С. Киселева[1], А.П. Дунаев[3, 4, 5*], Е.В. Есин[4], Е.В. Тарачкова[1], И.Э. Зайкина[5], Ю.И. Козик[6]

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

[2] ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина», Москва

[3] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

[4] ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62», Москва

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

[6] ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница», Москва

LANGERHAN CELL HISTIOCYTOSIS (CLINICAL CASE, LITERATURE REVIEW)

Zh.V. Sheikh[1, 2, 3], E.S. Kiseleva[1], A.P. Dunaev[3, 4, 5*], E.V. Esin[4], E.V. Tarachkova[1], I.E. Zaikina[5], Yu.I. Kozik[6]

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

[2] Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia

[3] Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

[4] Moscow Municipal Oncology Hospital No 62, Moscow, Russia

[5] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[6] Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

***E-mail:** dunaev_alexei@mail.ru**

Аннотация

Цель исследования – показать возможности компьютерной томографии (КТ) при поражении легких у пациентов с лангергансоклеточным гистиоцитозом. **Материалы и методы.** Представлены в динамике КТ-данные пациентки с кистозным поражением легких, осложнившимся двусторонним спонтанным пневмотораксом. **Результаты.** В легких некурящей пациентки были выявлены многочисленные кистозные образования с преимущественным расположением в нижних отделах. В течение нескольких лет проводили дифференциальную диагностику между буллезной эмфиземой, лимфангиолейомиоматозом и лангергансоклеточным гистиоцитозом. Результаты морфологической верификации изменений в легких подтвердили диагноз поражения легких при лангергансоклеточном гистиоцитозе. **Заключение.** Детальная оценка характера и локализации кист в легких в сочетании с другими клиническими проявлениями позволила по результатам КТ и иммуногистохимического исследования подтвердить диагноз лангергансоклеточного гистиоцитоза, что впоследствии определило выбор адекватного лечения с клиническим улучшением.

Ключевые слова: лангергансоклеточный гистиоцитоз, рентгенография, компьютерная томография.

Abstract

Purpose. To demonstrate potentials of CT diagnostics of lung lesions in Langerhans cell histiocytosis. **Materials and methods.** Dynamic CT findings of a patient with cystic lung lesions complicated by bilateral spontaneous pneumothorax are presented. **Results.** In the lungs of a non-smoking patient, numerous cystic formations were identified with predominant location in the lower sections. For several years, physicians were trying to differentiate between bullous emphysema, lymphangioleumyomatosis, and Langerhans cell histiocytosis. Findings on changes in the lungs at morphological verification confirmed the diagnosis of lung damage due to Langerhans cell histiocytosis. **Conclusion.** A detailed assessment of nature and location of cysts in the lungs in combination with other clinical manifestations, using CT and immune histochemical (IHC) testing, have confirmed diagnosis of Langerhans cell histiocytosis, what subsequently defined the choice of adequate treatment followed by the clinical improvement.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, radiography, computed tomography.

Ссылка для цитирования: Шейх Ж.В., Киселева Е.С., Дунаев А.П., Есин Е.В., Тарачкова Е.В., Зайкина И.Э., Козик Ю.И. Лангергансоклеточный гистиоцитоз (клинический пример, обзор литературы). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 130–135.

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) – редкое заболевание из группы гистиоцитозов, характеризующееся пролиферацией и накоплением клеток Лангерганса с формированием гранулем с эозинофильной инфильтрацией в коже, костях, костном мозге, печени, селезенке, легких, лимфатических узлах и в других органах и тканях. Клетки Лангерганса – это дендритические клетки, выполняющие роль антигенпрезентирующих клеток в системе мононуклеаров [1].

В 1868 г. П. Лангерганс впервые обнаружил эпидермальные дендритные клетки, которые в настоящее время носят его имя [2]. Самое первое описание ЛКГ – случая эозино-

фильной гранулемы – сделано T. Smith (1865). Приоритет в русскоязычной литературе об эозинофильной гранулеме принадлежит Н.И. Таратынову (1913) [3]. В 1953 г. L. Lichtenstein и соавт. ввели термин «гистиоцитоз Х», остававшийся в литературе до настоящего времени [4, 5].

Лангергансоклеточный гистиоцитоз легких (ЛКГЛ) является крайне редким заболеванием. Имеются единичные данные о распространенности ЛКГЛ у мужчин (0.27 на 100 тысяч), у женщин он встречается почти в четыре раза реже. Чаще болеют курильщики в возрасте от 20 до 40 лет, хотя случаи этого заболевания были зарегистрированы в возрасте от одного года до 69 лет [6]. У взрослых ЛКГЛ встречается у 3–5% пациентов с диффузными заболеваниями легких [7]. В большинстве случаев заболевание обнаруживается относительно поздно, что затрудняет установление истинного пикового возраста начала заболевания, а в некоторых случаях затрудняет определение изначально вовлеченной системы.

Этиология и патогенез ЛКГ неизвестны. Многие исследователи считают, что клональная пролиферация клеток Лангерганса, прогрессирующее течение, инвазивный рост и распространение заболевания указывают на его неопластическую природу. Тем не менее некоторые ученые предполагают, что ЛКГ может быть реактивным состоянием, объясняющимся необычной реакцией между клетками Лангерганса и Т-лимфоцитами. В межальвеолярные перегородки откладываются иммунные комплексы, и там развиваются деструктивные изменения, обусловленные вмешательством активированных макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов. Повышается активность эластазы и коллагеназы в сыворотке крови, что коррелирует с прогрессированием деструкции [8]. Таким образом, патогенез ЛКГ проявляется в виде нарушений клеточного, а не гуморального иммунитета. В отдельных случаях инфекция вирусом Эпштейна – Барр рассматривается как возможный пусковой фактор болезни. Отмечаются несколько семейных случаев ЛКГ, что может указывать на хромосомную нестабильность и возможное влияние генетических факторов на развитие этого заболевания [4].

В настоящее время, согласно принятой классификации гистиоцитозов у взрослых, выделяют моносистемную (поражение одного органа или системы органов) и полисистемную (поражение двух и более органов или систем) формы ЛКГ; при этом поражение легких может встречаться при каждой из форм заболевания [6].

Клинические проявления ЛКГЛ полиморфны и неспецифичны, что затрудняет диагностику: кашель (60%), одышка при физических нагрузках (40%), спонтанный пневмоторакс (20%), общие симптомы (слабость, недомогание, снижение веса, лихорадка) встречаются в 15–30% случаев; внелегочные проявления отмечаются у 5–10%, кровохарканье – у 5% больных. В 10–25% случаев заболевание протекает бессимптомно [6].

Диагностика ЛКГЛ основывается на гистологическом исследовании биоптата легкого; при этом предпочтение отдается хирургической биопсии, поскольку чрезбронхиальная биопсия не позволяет получить достаточного количества материала для исследования и, кроме того, наличие кистозных изменений резко повышает риск развития пневмоторакса. В настоящее время считается, что для установления диагноза ЛКГЛ достаточно компьютерной томографии и биопсии легкого с применением рутинных методик окрашивания биоптата гематоксилином и эозином [6]. Характерными для ЛКГ являются положительные иммуногистохимические реакции на моноклональные антитела CD1a, CD207 (лангерин) и выявление телец Бирбека в клетках Лангерганса при электронной микроскопии [1].

Ведущими паттернами на рентгенограммах и при компьютерной томографии являются гранулематозные очаги (диссеминация), воздушные кисты и, как осложнение, пневмоторакс. Рентгенологические изменения при ЛКГ легких, как правило, двусторонние. При этом выявляются распространенное усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, мелкоочаговые (милиарные) затенения диаметром до 2 мм. Следует отметить, что мелкоочаговые изменения выявляются преимущественно на ранней стадии заболевания. На этой стадии могут быть достигнуты полная обратная динамика и нормализация рентгенологической картины. Лимфаденопатия средостения выявляется редко. Характерным рентгенологическим признаком ЛКГЛ является раннее формирование картины «сотового легкого» с отдельными участками буллезных вздутий [2].

Данное заболевание необходимо дифференцировать со многими диффузными и диссеминированными процессами в легких [2], сопровождающимися кистозной или псевдокистозной трансформацией легочной ткани, в первую очередь с лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ), а также с идиопатическим легочным фиброзом; фиброзирующими альвеолитами, как идиопатическими, так и при заболеваниях соединительной ткани; хроническим гиперсенситивным пневмонитом; саркоидозом в стадии «сотового легкого»; лимфоидной интерстициальной пневмонией при болезни Шёгрена и синдроме приобретенного иммунодефицита; центрилобулярной эмфиземой [9]. Также ЛКГ необходимо дифференцировать с такой редкой патологией, как множественные полостные кистозные метастазы протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в легкие [11]. В дифференциальной диагностике перечисленных заболеваний в значительной степени помогают тщательное изучение анамнеза и поиск характерных внелегочных поражений [1].

Таким образом, для правильной интерпретации полостных и кистозных образований в легких и постановки точного диагноза ЛКГ необходимо знание семиотики различных интерстициальных, орфанных, инфекционных и онкологических процессов в легких с тщательным изучением анамнеза заболевания в сопоставлении с клинико-лабораторными данными и результатами инструментальных методов исследования.

Из лечебных программ строго рекомендуется полный отказ от курения. Прекращение курения приводит к частичной или полной ремиссии болезни. Лечение подбирается в зависимости от числа пораженных органов и вовлечения органов риска (печень, селезенка, костный мозг): от локального контроля (динамическое наблюдение, минимальная системная химиотерапия) до системной комбинированной химиотерапии с дальнейшей перспективой трансплантации легких [10].

О трудностях диагностики и разнообразии клинической симптоматики при ЛКГ свидетельствует представленный клинический случай (пациентка с этой патологией наблюдается в Московском многопрофильном научно-клиническом центре (ММНЦ) им. С.П. Боткина).

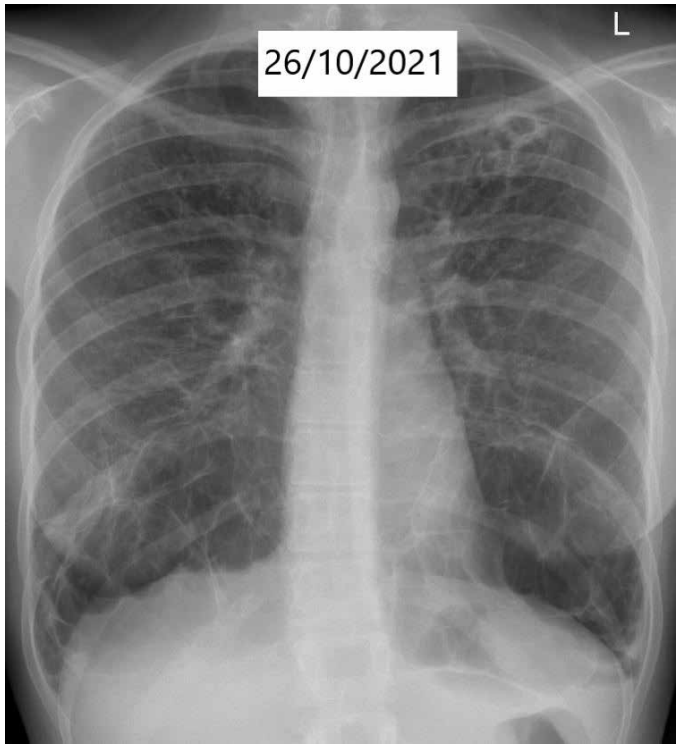


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции: верхушечный пневмоторакс слева, в нижних отделах обоих легких определяются тонкостенные воздушные полости

Клинический пример

Пациентка А., 29 лет, была экстренно госпитализирована в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина в октябре 2021 г. с подозрением на спонтанный пневмоторакс с жалобами на нарастающую одышку при физической нагрузке. Из анамнеза известно, что в июле 2021 г. впервые отметила одышку, возникающую при нагрузке, слабость. В августе 2021 г. появилась резкая боль в грудной клетке, в связи с чем пациентка обратилась в поликлинику. При проведении рентгеноскопии органов грудной клетки (Rg ОГК) выявлен малый пневмоторакс слева.

Анамнез: считает себя больной с 2018 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже волосистой части головы, сопровождающееся зудом и болезненностью. Высыпания самостоятельно регрессировали, а затем вновь появились. Обращалась в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был выставлен диагноз «себорейный дерматит» и назначено лечение топическими глюкокортикоидами (мазь Акридерм, Ксамиол гель) с положительным, но кратковременным эффектом в виде практически полного регресса высыпаний. Высыпания вскоре появились вновь и стали распространяться на кожу шеи, туловища и лица. Пациентка применяла Белосалик, Ксамиол – без эффекта. В мае – июне у пациентки произошел нервный срыв, после которого усилилась жажда (стала потреблять до 7 л воды в день). С августа пациентка стала отмечать нарастание одышки при физической нагрузке. Хронические заболевания: анемия легкой степени с 16 лет (периодически проходит лечение). Проживает в г. Москве, не курит, есть аллергия на шерсть животных.

Rg ОГК от 26.10.2021 (рис. 1). В верхней доле слева визуализируются полость распада с толстостенной стенкой размером до 11 мм и множественная буллезная деформация в нижних отделах обоих легких. Легочный рисунок усилен, избыточно деформирован с обеих сторон вследствие бронхо-сосудистого компонента с преобладанием сосудистой составляющей. Корни легких умеренно расширены за счет стволов легочных артерий, фиброзно изменены. Плевральные синусы свободны. Диафрагма расположена обычно, контурируется удовлетворительно с обеих сторон. Тень сердца расширена в поперечнике, смешанной конфигурации. Аорта частично склерозирована, развернута. Заключение: множественная буллезная трансформация легких.

КТ органов грудной клетки от 26.10.2021 (рис. 2). Паренхима легких неравномерной пневматизации, определяются множественные тонкостенные кисты различных размеров во всех сегментах легких, а также утолщение внутридольковых перегородок. Визуализируется спонтанный пневмоторакс с двух сторон. Трахея обычно расположена, свободно проходима. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Свободной жидкости в плевральных полостях не выявлено. Сердце в размерах не увеличено, листок перикарда тонкий. Магистральные сосуды обычного калибра. Периферические лимфатические узлы в диапазоне сканирования не увеличены. Заключение: КТ-картина соответствует ЛАМ, осложненному спонтанным пневмотораксом.

Исход госпитализации: без перемен.

Позднее пациентка отмечала ухудшение состояния, нарастание одышки, усиление слабости, чувство дискомфорта при дыхании, в связи с чем обратилась на консультацию в консультативно-диагностическое отделение Университетской клинической больницы (УКБ)

Рис. 2 (А–В). Компьютерные томограммы органов грудной клетки, нативные изображения, аксиальная проекция: в обоих легких определяются многочисленные разнокалиберные воздухосодержащие кисты, часть из которых сливается между собой, с преобладанием в нижних отделах легких

Рис. 3 (А–В). Компьютерные томограммы органов грудной клетки, нативные изображения, аксиальная проекция: правое легкое субтотально коллабировано вследствие значительного скопления воздуха в правой плевральной полости

№ 4, затем (с 15.03.2022 по 30.03.2022) госпитализирована в пульмонологическое отделение УКБ № 4 с диагнозом «кистозно-буллезная трансформация легких. Хроническая гипоксемическая недостаточность», сопутствующий диагноз «себорейный дерматит вне обострения».

09.10.2022 госпитализирована в Государственную клиническую больницу им. И.В. Давыдовского. Во время госпитализации выполняли видеоторакоскопию (ВТС) справа, адгезиолизис, краевую резекцию 9-, 7-, 8-го сегментов правого легкого, дренирование плевральной полости от 13.10.2022. Дренирование левой плевральной полости от 25.10.2022. Сопутствующие заболевания: непсихотическое депрессивное расстройство в связи с другими заболеваниями. В октябре 2022 г. назначена стартовая антибиотикотерапия (АБТ) – цефтриаксон 17 дней, затем сульцеф. В посевах дренажа из плевральной полости выявили *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, в связи с чем пересмотрена АБТ: с 28.10.2022 пациентка получала амикацин 1.5 г внутривенно капельно один раз в сутки и линезолид 600 мг два раза внутривенно капельно.

КТ органов грудной клетки от 09.10.2022 (рис. 3). В правой плевральной полости определяется воздух толщиной слоя в апикальных отделах до 113 мм, в базальных отелах до 109 мм, на этом фоне правое легкое субтотально коллабировано. В видимых отделах в нижней его доле визуализируется крупная полость размерами 55 × 73 ×128 мм с толщиной стенки до 2 мм. В левом легком инфильтративных изменений не определяется, пневматизация легочной ткани повышена вследствие множественных полостей (расположенных преимущественно парасептально), а также центрилобулярных булл. Аксиальный интерстиций неравномерно утолщен, в апикальных отделах левого легкого – участки звездчатого пневмофиброза. Просветы бронхов свободны, не расширены, стенки бронхов утолщены. Средостение смещено влево. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. В плевральных полостях выпота нет, в полости перикарда выпота нет. Заключение: КТ-картина правостороннего напряженного пневмоторакса. Кистозно-буллезная трансформация легких. Пневмофиброзные изменения в апикальных отделах левого легкого.

05.11.2022 около 12:30 пациентка вновь отметила боль в грудной клетке слева, одышку, в связи с чем бригадой скорой медицинской помощи доставлена в ГКБ им. И.В. Давыдовского. С учетом выраженной кистозно-буллезной трансформации обоих легких (синдром Берта – Хогга – Дьюба), сохраняющегося сброса воздуха по дренажу 07.11.2022 выполнено оперативное вмешательство в объеме ВТС слева, резекции левого легкого, плеврэктомии, аппликации левого легкого силиконовым клеем. Гладкое течение послеоперационного периода. Проведены общая АБТ, гастропротективная, симптоматическая терапия. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика: самочувствие пациентки улучшилось. Осмотрена пульмонологом, психиатром, клиническим фармакологом, эндокринологом; даны рекомендации.

С учетом жалоб на постоянную жажду, полиурию заподозрен диагноз «несахарный диабет», назначена терапия десмопрессином.

Заключение прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала язычкового сегмента левого легкого: опухоль в материале не обнаружена или материал малоинформативный/неинформативный. Воспалительные и склеротические изменения паренхимы легких с наличием крупной буллезной полости в одном из фрагментов. С учетом данных предыдущих исследований не исключается наличие наследственного синдрома Берта – Хогга – Дьюба, рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования с целью исследования гена *FLCN* на предмет мутаций. Полученный гистологический препарат: найденные морфологические изменения не позволяют судить о типе заболевания.

В октябре 2023 г. пациентка вновь доставлена в отделение реанимации Университетской клинической больницы № 2 Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова в тяжелом состоянии, с нарастающими признаками дыхательной недостаточности: усиление одышки, гипоксемия, тахикардия, которые были расценены как возможный очередной спонтанный пневмоторакс. В результате обследования признаков пневмоторакса обнаружено не было, однако наблюдалось существенное прогрессирование кистозно-буллезной трансформации легких. С-реактивный белок – 326 мг/л. Также наблюдались язвенные дефекты на коже в субмаммарной области.

Пациентке проведена АБТ ванкомицином, имипинемом/циластатином с переходом на меропенем, моксифлоксацин, на фоне которой наблюдалась положительная динамика в виде снижения острофазовых показателей, снижения потребности в кислородотерапии, регресса дыхательной недостаточности. С учетом характерного поражения кожи, легких, нейроэндокринологической патологии (несахарный диабет) заподозрен диагноз ги-

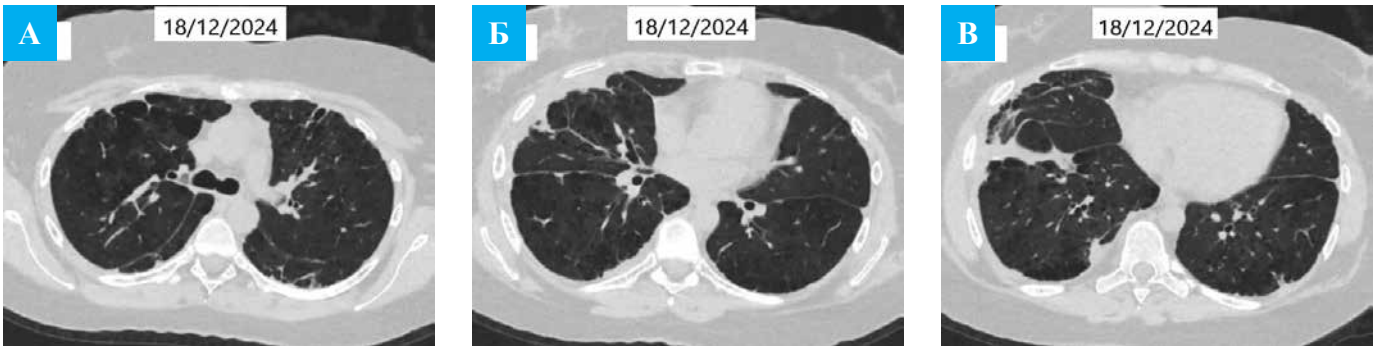


Рис. 4 (А–В). Компьютерные томограммы органов грудной клетки, нативные изображения, аксиальная проекция: отмечается регрессия части крупных воздушных кист в левом легком, с обеих сторон определяются фиброзные изменения

стиоцитоза из клеток Лангерганса, подтвержденный иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием (препарат кожи – CD68+++, CD1a+++, в легких – позитивно окрашенные клетки в реакции с CD1a и 12D6, располагаются преимущественно в просвете альвеол и отдельных бронхов).

Госпитализирована в Научный медицинский исследовательский центр гематологии в октябре 2023 г., где на основании ИГХ-исследования был подтвержден диагноз «мультифокальный и мультисистемный (диссеминированный) гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением кожи, с поражением центральной нервной системы, гипофиза, печени, нижней челюсти, легких (ДН2)». ИГХ-исследование от 23.10.2023: ЛКГ.

С 19.10.2023 назначена терапия ингибитором МЕК-киназы траметинибом 2 мг два раза в день. Спустя 29 дней достигнут положительный эффект в виде репарации ранее выявляемых язвенных дефектов, снижения выраженности дыхательной недостаточности, кожных проявлений. Пациентка продолжила прием траметиниба амбулаторно. Через четыре месяца терапии траметинибом отмечается выраженная положительная динамика в виде полного регресса кожных высыпаний в области груди, живота, спины, ладоней, частичного регресса дыхательной недостаточности с улучшением показателей функции внешнего дыхания.

Контрольная КТ органов грудной клетки от 18.12.2024 (рис. 4). В S1+2 левого легкого – регресс воздушных кист с формированием фиброзного тяжа. Регресс воздушных кист в нижней доле левого легкого. Легкие уменьшены в объеме; паренхима деформирована вследствие наличия многочисленных разнокалиберных воздухосодержащих кист, сливающихся между собой в субплевральных отделах на фоне фиброзных изменений (с субплевральным, «циркулярным» охватом), с некоторым уменьшением в размерах (с 36 до 26 мм). В наддиафрагмальных отделах нижней доли правого легкого визуализируется послеоперационный шовный материал. Свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. В плевральных полостях свободного выпота не выявлено. Трахея расположена обычно, свободно проходима. Бронхи прослеживаются до субсегментарных ветвей. Средостение не расширено. В полости перикарда содержимого не выявлено. Кальциноз коронарных сосудов и аорты. Аорта не расширена. Легочный ствол и его ветви не расширены. Диафрагма расположена обычно. Лимфатические узлы средостения, подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Мягкие ткани: без особенностей. Заключение: КТ-картина интерстициального заболевания легких с кистозной трансформацией легочной ткани. Положительная динамика в виде регресса воздухосодержащих кист в S1+2 в нижней доле левого легкого. Уменьшение в размерах воздухосодержащих кист в правом легком.

В настоящее время больная продолжает наблюдаться у гематолога в гематологическом центре ММНКЦ им. С.П. Боткина.

Обсуждение

ЛГКЛ встречается редко. При этом на КТ, как правило, определяются множественные мелкие очаги (узелки) диаметром 1–5 мм и разнокалиберные тонко- и толстостенные кисты. Патологически важными признаками при гистиоцитозе являются центрилобулярное расположение солидных очагов вокруг внутридольковых бронхов и отсутствие поражения легких в области реберно-диафрагмальных углов. Умеренные ретикулярные изменения вокруг очагов и кист в виде утолщения внутридольковых перегородок, линейных участков фиброза наблюдаются у половины пациентов в развернутой стадии ГКЛ, но не являются специфическими критериями рентгенологического диагноза.

Следует обратить внимание, что у данной пациентки после выполнения рентгенологического исследования первоначально был поставлен диагноз буллезной трансформации легких. Однако чаще всего буллы возникают у мужчин с длительным стажем курения (с преобладанием в верхних отделах легких). После выполнения КТ и детальной оценки легочного рисунка были выявлены многочисленные разнокалиберные кистозные образования. В данном клиническом случае отмечается картина в виде диффузного распространения кистозного поражения у некурящей пациентки женского пола, что является редкостью. Выявленные у пациентки изменения при КТ органов грудной полости характерны для ряда патологий, сопровождающихся кистозным поражением легких, поэтому дифференциальную диагностику в данном случае проводили прежде всего с ЛАМ. Именно поражение легких при ЛАМ имеет наиболее сходные КТ-признаки: множественные диффузные тонкостенные кисты. Важными признаками при ЛАМ являются четко очерченные округлые тонкостенные кисты, расположенные симметрично, равномерно в обоих легких с интактной легочной паренхимой между кистами, а также наличие плеврального выпота (хилоторакс), лимфангиолейомиомы в грудной и брюшной полости, тазу, ангиомиолипомы (АМЛ) почек.

Однако для постановки точного диагноза необходимо проведение морфологической верификации тонко- и толстостенных кист в легких, что и было выполнено, но материал был малоинформативен. ИГХ-исследование имело решающее значение в постановке окончательного диагноза ЛКГ у данной пациентки.

Представленный клинический случай является демонстрацией диагностических сложностей и необходимости повышенной настороженности врачей в отношении ЛКГ. Запоздалая диагностика и мультисистемный характер заболевания обусловливают необходимость повышения компетентности врачей и современных диагностических и лечебных протоколов.

Заключение

Несмотря на понимание патогенеза гистиоцитозов и знание рентгенологической семиотики их проявлений при КТ, своевременная и точная постановка диагноза ЛКГ вызывает значительные трудности как у лучевых диагностов, так и у клиницистов в силу нечастой встречаемости этого заболевания. Мы столкнулись с достаточно запущенным случаем проявления ЛКГ с поражением легких, который первоначально симулировал поражение легких при буллезной эмфиземе, осложненной спонтанными пневмотораксами и ЛАМ. Точный диагноз ЛКГЛ был поставлен только в процессе динамического наблюдения за пациенткой по результатам КТ- и ИГХ-исследований.

Литература

1. Степанян И.Э. Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса: факты и гипотезы // Практическая пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 30–33. [Stepanyan I.E. Pulmonary histiocytosis from Langerhans cells: facts and hypotheses // Practical pulmonology. – 2014. – No 1. – P. 30–33. In Russian].
2. Леншин А.В. и др. Лучевая диагностика гистиоцитоза из клеток Лангерганса // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – № 63. – С. 98–107. [Lenshin A.V. et al. Radiation diagnosis of histiocytosis from Langerhans cells // Bulletin of physiology and pathology of respiration. – 2017. – No 63. – P. 98–107. In Russian].
3. Таратынов Н.И. К вопросу о связи между местной эозинофилией и образованием кристаллов Шарко – Лейдена в тканях // Казанский медицинский журнал. – 1913. – Т 1. – С. 39–54. [Taratynov N.I. On the relationship between local eosinophilia and the formation of Charcot – Leyden crystals in tissues // Kazan medical journal. – 1913. – V. 1. – P. 39–54].
4. Елькин В.Д. и др. Лангергансоклеточный гистиоцитоз (патология кожи и висцеральные поражения) // Терапевтический архив. – 2017. – № 4. – С. 115–120. [Elkin V.D. et al. Langerhans cell histiocytosis (skin pathology and visceral lesions) // Therapeutic archive. – 2017. – No 4. – P. 115–120. In Russian]. DOI: 10.17116/terarkh2017894115-120.
5. Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosiphilic granuloma of the bone "Letterer–Siwe diseases" and "Schuller–Christian diseases" as related manifestations of a single nosologic entity. Arch. Pathol. 1953. – V. 56. – P. 84–102.
6. Ханин А.Л., Викторова И.Б., Николаева Л.П., Головнин В.И. Три случая лангергансоклеточного гистиоцитоза легких // Медицина в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С. 43–48. [Khanin A.L. et al. Three cases of Langerhans cell histiocytosis of the lungs // Medicine in Kuzbass. – 2012. – No 1. – P. 43–48. In Russian].
7. Войтковская К.С. и др. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 90–94. [Voitkovskaya K.S. et al. Lung histiocytosis from Langerhans cells // Pulmonology. – 2013. – No 1. – P. 90–94. In Russian]. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-90-94.
8. Ариэль Б.М. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса как проблема клинической морфологии // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 2. – № 1. – С. 109–117. [Ariel B.M. et al. Lung histiocytosis from Langerhans cells as a problem of clinical morphology // Problems of Oncology. – 2014. – T. 2. – No 1. – P. 109–117. In Russian].
9. Шейх Ж.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких с эмфиземой и гигантскими буллами у курильщика // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99. – № 4. – С. 204–210. [Sheikh Zh.V. et al. Chronic obstructive pulmonary disease with emphysema and giant bullae in a smoker // Bulletin of radiology and radiology. – 2018. – V. 99. – No 4. – P. 204–210. In Russian].
10. Макарова М.А. и др. Редкие кистозные заболевания легких (на примере клинических случаев) // Практическая пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 85–92. [Makarova M.A. et al. Rare cystic lung diseases (on the example of clinical cases) // Practical Pulmonology. – 2017. – No. 2. – P. 85–92. In Russian].
11. Балкаров А.Х. и др. Множественные кистозные и полостные метастазы в легких при раке поджелудочной железы, симулирующие легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса: клиническое наблюдение // Медицинская визуализация. – 2022. – Т. 26. – № 3. – С. 75–81. [Balkarov A.Kh. et al. Multiple cystic and cavitary metastases in the lungs in pancreatic cancer, simulating pulmonary histiocytosis from Langerhans cells: clinical observation // Medical visualization. – 2022. – V. 26. – No 3. – P. 75–81. In Russian]. DOI: 10.24835/1607-0763-1168.

DOI: 10.48612/cgma/7d3t-daxf-737x

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СПИРОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.М. Десяцкова[1*], В.В. Греченко[1], В.В. Соболева[1], А.А. Юдин[1, 2], Н.Б. Тарабарина[2], С.В. Журавлёв[2]

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

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

MATHEMATICAL METHODS IN ASSESSING THE RESULTS OF SPIROMETRIC TESTING

E.M. Desyatskova[1*], V.V. Grechenko[1], V.V. Soboleva[1], A.A. Yudin[1, 2], N.B. Tarabarina[2], S.V. Zhuravlev[2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[2] Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[*]**E-mail:** panielenadesat@gmail.com

Аннотация

На сегодняшний день визуальная оценка кривой «поток – объем» не имеет должного распространения в клинической практике. Вместе с тем нередки случаи, когда при наличии характерных для обструктивных вентиляционных нарушений изменений на кривой результаты спирометрического исследования интерпретируются как нормальные, что приводит к неопределенности в трактовке результатов. Логичным видится использование дополнительных параметров, позволяющих не только преодолеть данные противоречия, но и расширить диагностические возможности спирометрии. Описаны клинический случай «противоречивых» результатов оценки спирометрического исследования, опыт использования дополнительных математических методов оценки спирометрических показателей как возможный путь решения проблемы «неопределенности» в случае, когда результаты спирометрии противоречат анамнезу жизни пациента, а также обсуждение подхода авторов представленного исследования к трактовке показателей функции внешнего дыхания с точки зрения математических методов и медицинской кибернетики.

Ключевые слова: спирометрия, кривая «поток – объем», оценка кривой.

Abstract

To date, visual assessment of the flow-volume curve does not have due spreading in clinical practice. However, there are not rare cases when changes on the curve typical for obstructive ventilation disorders found at spirometry are interpreted as normal, which leads to ambiguity in findings interpretation. It seems logical to use additional parameters which could help not only to overcome these contradictions, but also could expand spirometry diagnostic potentials. The article describes a clinical case of "ambiguous" interpretation of spirometric findings when additional mathematical methods could become an optional way to solve the problem of "ambiguity" in case when spirometric findings contradict the patient's anamnesis. The authors also discuss interpretation of indicators of external respiration function from the point of view of mathematical methods and medical cybernetics.

Keywords: spirometry, flow-volume curve, curve interpretation.

Ссылка для цитирования: Десяцкова Е.М., Греченко В.В., Соболева В.В., Юдин А.А., Тарабарина Н.Б., Журавлёв С.В. Опыт использования математических методов в оценке результатов спирометрического исследования. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 136–138.

Введение

Согласно официальным данным Федеральной службы государственной статистики [1], в 2023 г. смертность от болезней органов дыхания вышла на пятое место среди всех причин смерти по основным классам заболеваний и составила 53 случая на 100 тысяч населения, то есть 4.4% от общего числа зарегистрированных случаев смерти в 2023 г. на территории РФ (в сравнении с 2022 г., когда заболевания органов дыхания занимали шестое место, 55.6 случаев на 100 тысяч населения (4.2%) соответственно). В общемировой структуре причин смерти заболевания органов дыхания (в частности, смертность от хронической обструктивной болезни легких, ХОБЛ) занимают третье место (5.85% по данным на 17.01.2025) [2]. На сегодняшний день в клинической практике существует большое количество методов, при помощи которых возможна диагностика заболеваний органов дыхательной системы. Одним из самых доступных методов диагностики обструктивных нарушений бронхов является метод спирометрии. Несмотря на свою простоту и повсеместную распространенность, до сих пор существует ряд нерешенных проблем, связанных с трактовкой результатов спирометрических исследований. Одной из таких проблем является выбор системы должных значений, по которым будут оцениваться результаты исследования. Помимо этого, разные системы должных значений могут давать совершенно разные результаты для одного и того же пациента [3], что является абсолютно неприемлемым в клинической

практике. В подобных условиях становится актуальным вопрос о выработке параметра, позволяющего объективно оценивать результаты спирометрического исследования. Данный параметр (или параметры) должен позволить нивелировать существующие расхождения между системами расчета должных значений для формирования однозначных диагностических заключений.

Неоднозначность трактовки результатов – достаточно частая ситуация в клинической практике. Нередки случаи, когда результаты оценки показателей функции внешнего дыхания (ФВД) противоречат анамнезу жизни пациента и клинической картине заболевания. Например, подобная ситуация может наблюдаться у физически тренированных людей (спортсменов), высоких пациентов с избыточным питанием, при этом имеющих в анамнезе факторы риска развития бронхообструктивных процессов (например, у курильщиков со значительным стажем и/или у лиц, имеющих профессиональные вредности и т.д.). В таком случае оценки спирограммы только стандартными методами может быть недостаточно, поскольку вследствие описанных антропометрических данных и нутритивного статуса в утвержденном алгоритме оценки [4, 5] будут рассчитаны значительные проценты отклонения от должных величин, которые следует интерпретировать как «норму». Вместе с тем наличие в анамнезе пациента факторов риска, провоцирующих бронхиальную обструкцию, и наличие характерной для обструктивных явлений «вогнутой» формы кривой «поток – объем», выявляемой при визуальной оценке спирограммы, позволяет врачу заподозрить обструкцию бронхов. Однако в данной ситуации нет объективных критериев, которые могли бы это доказать.

С учетом подобных противоречий было бы интересно обратиться ко второму мнению. В данном случае заключение другого врача-специалиста не видится валидным альтернативным мнением, поскольку анализ результатов спирометрии был бы осуществлен по тем же алгоритмам оценки, которые ранее и привели к описанной неопределенности. В подобной ситуации целесообразнее рассмотреть возможности медицинской кибернетики, предлагающей объективный математический подход к решению клинических запросов.

В настоящей статье представлены описание клинического случая «противоречивых» результатов оценки спирометрического исследования, возможные пути решения этой проблемы с использованием математических методов, а также обсуждение нашего подхода к трактовке показателей ФВД с точки зрения медицинской кибернетики. Пациент дал свое согласие на публикацию данного материала.

Клинический случай

Пациент – мужчина, 75 лет. Проведение спирометрического исследования осуществлялось в рамках профилактического осмотра. Общесоматическое состояние удовлетворительное, специфических жалоб на состояние дыхательной системы нет. Отмечается значительный стаж курения (48 лет) по одной пачке в день. Профессиональных заболеваний органов дыхания в анамнезе не отмечено. Результаты проведенного спирометрического исследования представлены в табл. 1. Пробу для исследования жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в рамках профилактического осмотра пациента не проводили.

Согласно утвержденному алгоритму оценки результатов спирометрического исследования [4, 5], все показатели ФВД данного пациента находятся в пределах нормальных значений. Вместе с тем значительный стаж курения (в течение 48 лет), пожилой возраст пациента, а также характерный для бронхообструкции внешний вид кривой «поток – объем» (рис. 1) позволяет заподозрить наличие обструктивных процессов.

Вогнутость кривой в данном случае можно оценить следующими способами. Во-первых, это определение угла, который образует кривая [6, 7]. В работе M.C. Kapp и соавт. была продемонстрирована значительная доказательная сила данного метода в дифференциальной оценке вентиляционных нарушений, вследствие чего становится интересным его потенциал как дополнительного способа анализа спирометрического исследования. Во-вторых, оценка отношения площадей под фактической кривой «поток – объем» и предполагаемо нормальной (AEX-FV) [7–9]. И в-третьих, индивидуальная оценка отклонения каждого из значений максимальных объемных скоростей на уровне выдоха – 25, 50 и 75% от форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ соответственно) от их предполагаемо нормальных значений. Каждый из методов был подробно рассмотрен в предыдущих работах [10].

Таблица 1

Результаты спирометрического исследования

Показатель	Тест	Должная величина по Knudson	Процент отклонения от должной величины
ФЖЕЛ	4043	4629	87.3
$ОФВ_1$	3327	3582	92.8
$ПОС_{выдоха}$	8.71	8.40	103.7
$МОС_{25}$	7.15	7.76	93.1
$МОС_{50}$	5.61	4.33	133.0
$МОС_{75}$	1.37	1.58	94.9
$СОС_{25–75}$	4.21	3.44	122.2

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду; $ПОС_{выдоха}$ – пиковая объемная скорость выдоха; $МОС_{25}$ – максимальная объемная скорость на уровне выдоха 25% от ФЖЕЛ; $МОС_{50}$ – максимальная объемная скорость на уровне выдоха 50% от ФЖЕЛ; $МОС_{75}$ – максимальная объемная скорость на уровне выдоха 75% от ФЖЕЛ; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость на уровне выдоха 25–75% от ФЖЕЛ.

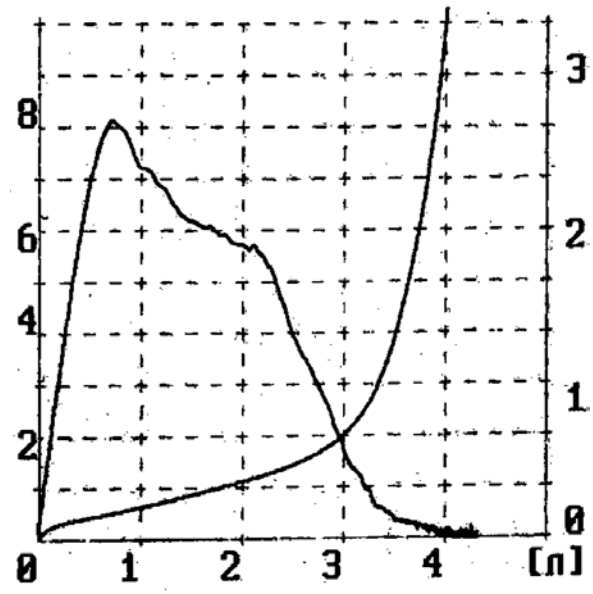


Рис. 1. Кривая «поток – объем»

В данном случае отношение AEX (то есть $\frac{AEX_{FV}}{AEX_{Normal}}$) равно 90.2%. Это значение превышает рассчитанное ранее [10] референсное значение для возрастной группы 71–90 лет, равное 74.0%, что соответствует норме.

Что касается оценки угла β, образованного кривой, то целесообразным видится оценка углов при точках $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ для понимания общей вогнутости кривой. Угол β при $МОС_{50}$ равен 166°, угол β при $МОС_{75}$ = 139°. Значение угла при $МОС_{50}$ превышает референсное значение (162°), на основании чего можно бы сделать вывод об отсутствии каких-либо нарушений, однако угол $МОС_{75}$ получился меньше, чем референсный (142°), что уже свидетельствует о наличии у пациента обструктивных нарушений в дистальных бронхах. Оценка AEX-FV является интегральной и отражает состояние бронхиального дерева в целом, в то время как оценка угла позволяет посмотреть бронхиальную проходимость по уровням, что в данном случае, несомненно, имеет диагностическое преимущество.

Объективно выразить отклонение фактических МОС пациента от предположительно нормальных позволяет последний из описанных в настоящей работе методов. Так, для данного пациента $МОС_{50,\ фактическая}$ больше $МОС_{50,\ предположительно\ нормальной}$, что соответствует норме, однако, как и в случае с оценкой угла, $МОС_{75,\ фактическая}$ получается меньшей по сравнению с $МОС_{75,\ предположительно\ нормальной}$: $\frac{МОС_{75,предположительно\ нормальная} - МОС_{75,фактическая}}{МОС_{75,предположительно\ нормальная}} = 43.2\%$, что превышает рассчитанное референсное значение для возрастной группы 71–90 лет, равное 32.3%, и подтверждает наличие у пациента обструктивных нарушений.

Заключение

Использование дополнительных уточняющих параметров, таких как расчет AEX-FV, угол β и индивидуальная оценка отклонения МОС от их предполагаемо нормальных значений, позволяет врачу подтвердить наличие обструктивных нарушений в ситуациях, когда анамнез жизни и процент отклонения от должных показателей противоречат друг другу.

Пациент дал письменное разрешение на публикацию данного материала.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики [Federal State Statistics Service. In Russian]. URL: https://rosstat.gov.ru.
2. Deathmeters. Top 20 death causes in the World 2025 live. URL: https://deathmeters.info.
3. Стручков П.В. и др. Должные величины при исследовании функции внешнего дыхания. Разные должные – разные заключения? // Медицинский алфавит. – 2021. – № 15. – С. 22–26. [Struchkov P.V. et al. Proper values in the study of the function of external respiration. Different due dates – different conclusions? // Medical Alphabet. – 2021. – No 15. – P. 22–26. In Russian]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-15-22-26.
4. Каменева М.Ю. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество». Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики». Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов» // Пульмонология. – 2023. – Т. 33. – № 3. – С. 307–340. [Kameneva M.Y. et al. Spirometry: a methodological guide for conducting research and interpreting the results. Interregional Public Organization "Russian Respiratory Society". All-Russian Public Organization "Russian Association of Functional Diagnostics Specialists". All-Russian Public Organization "Russian Scientific and Medical Society of Therapeutics" // Pulmonology. – 2023. – V. 33. – No 3. – P. 307–340. In Russian]. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340.
5. Стручков П.В. и др. Спирометрия: руководство для врачей. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – С. 96. [Struchkov P.V. et al. Spirometry: a guide for doctors. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2015. – P. 96. In Russian].
6. Furcada J.M. et al. Graphical analysis methods in obstructive spirometry: does a picture speak more than a thousand words? // Arch. Bronconeumol. – 2019. – V. 55. – No 5. – P. 272–274. DOI: 10.1016/j.arbres.2018.07.018.
7. Kapp M.C. et al. The shape of the maximum expiratory flow volume curve // Chest. – 1988. – V. 94. – No 4. – P. 799–806. DOI: 10.1378/chest.94.4.799.
8. Ioachimescu O.C. et al. An alternative spirometric measurement. area under the expiratory flow–volume curve // Annals of the American Thoracic Society. – 2020. – V. 17. – No 5. – P. 582–588. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201908-613OC.
9. Ioachimescu O.C. et al. Area under the expiratory flow–volume curve (AEX): actual versus approximated values // Journal of Investigative Medicine. – 2020. – V. 68. – No 2. – P. 403–411. DOI: 10.1136/jim-2019-0011.
10. Desyatskova E.M. et al. Analysis of the possibilities of the flow-volume curve assessment by the changes in its shape in patients with obstructive airway diseases // Bulletin of RSMU. – 2024. – V. 6. – P. 13–19. DOI: 10.24075/brsmu.2024.051.

DOI: 10.48612/cgma/uvt7-7vf1-17pn

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ШИЛО-КАРОТИДНОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ИГЛА – СТЕРЛИНГА. МЕГАСТИЛОИД

Т.Г. Пелишенко, Г.Л. Геворков, А.А. Абдуллаев, Т.А. Лазарчик*
ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

CLINICAL OBSERVATION AND SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH A STYLOCAROTID FORM OF EAGLE-STERLING SYNDROME. MEGASTILOID

T.G. Pelishenko, G.L. Gevorkov, A.A. Abdullaev, T.A. Lazarchik*
Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

***E-mail:** zvereva_tanya@list.ru

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение пациента с жалобами на постоянную головную боль, ограничение движения шеи, часто возникающую боль в области шеи справа и слева, периодические обмороки, дневную сонливость. Отображена клиническая картина заболевания, представлен алгоритм обследования, предоперационной подготовки. Показаны объективные методы оценки и результаты проведенного хирургического лечения.

Ключевые слова: синдром Игла, шило-каротидный синдром, гипертрофия шиловидного отростка, компьютерная томография.

Abstract

The article presents a clinical case when a patient complained of headaches, limited neck movements, frequent pain in the neck on the right and left, constant headaches, periodic fainting, daytime sleepiness. A clinical picture of the disease, diagnostic algorithm and preoperative preparations are described. Objective assessment of the case and outcomes of surgical treatment are presented too.

Keywords: Eagle syndrome, styloid-carotid syndrome, styloid process hypertrophy, computed tomography.

Ссылка для цитирования: Пелишенко Т.Г., Геворков Г.Л., Абдуллаев А.А., Лазарчик Т.А. Клиническое наблюдение и хирургическое лечение пациента с шило-каротидной формой синдрома Игла – Стерлинга. Мегастилоид. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 139–141.

Введение

Шилоподъязычный синдром (синдром Игла – Стерлинга) – это значимая с клинической точки зрения патология челюстно-лицевой области, которая развивается при гипертрофии или дистопии шиловидного отростка, а также при кальцификации шилоподъязычной связки [1, 2]. Первые упоминания о синдроме Игла появились в середине XVIII в. (J. Morgagni) [2–4]. В среднем длина шиловидного отростка составляет около 2.5 см. В ходе своих многочисленных исследований американский оториноларинголог W. Eagle, который изучил и подробно описал данный синдром, пришел к выводу, что увеличение длины более 3 см является патологией [2–5]. Анатомические изменения шиловидного отростка встречаются у 18–30% взрослых людей. Пациенты с синдромом Игла нередко курсируют между врачами различных специальностей от стоматолога до невролога. Поэтому шилоподъязычный синдром справедливо можно отнести к мультидисциплинарным проблемам. С точки зрения клинической симптоматики пациентов с шилоподъязычным синдромом можно разделить на две группы. К первой группе относятся пациенты с классической шилоподъязычной формой синдрома Игла, когда удлиненный шиловидный отросток сдавливает близлежащие черепные нервы (III, VII, IX, X, XII). Компрессия нервов вызывает тупую боль в горле, отдающую в ухо, особенно при глотании и разговоре, дисфагию, ощущение инородного тела и боль в области шеи, гипертонус кивательной мышцы. Реже отмечаются гиперсаливация, дисфазия и изменение голоса, дисфагия и нарушение чувствительности и вкуса на задней трети языка [2, 6–9].

Вторая группа – пациенты с шило-каротидным синдромом, то есть с «сосудистой» формой синдрома Игла, возникающей вследствие сдавления в большей или меньшей степени внутренней или наружной сонной артерии гипертрофированным шиловидным отростком. Пациенты в данном случае жалуются на головную боль, боль в области лица, обмороки, головокружения или транзиторные ишемические атаки [2]. Кроме того, шило-каротидный синдром может осложняться выраженной компрессией сонной артерии или повреждением стенки сосуда с расслоением артерии [2, 3]. До последнего времени в отечественной и зарубежной литературе было небольшое количество описаний сосудистых осложнений при синдроме Игла. В наши дни благодаря широкому применению компьютерной томографии (КТ) лицевого отдела черепа с 3D-реконструкцией и КТ-ангиографией есть возможность получить качественную и подробную оценку степени гипертрофии и расположения шиловидного отростка и близлежащих сосудов [2, 3, 5].

Клинический случай

Пациент П., 48 лет, обратился с целью консультации в Клиническую больницу № 1 Управления делами Президента РФ. При осмотре выявлены следующие жалобы: головная боль, ограничение движения шеи, часто возникающая боль в области шеи справа и слева, периодические обмороки, дневная сонливость.

Рис. 1. Внешний вид шеи пациента до операции

Из анамнеза было известно, что вышеуказанные жалобы возникли пять лет назад. Пациент обращался к невропатологу, хирургу, травматологу, нейрохирургу. Нейрохирургом было проведено дообследование, выявлена патология челюстно-лицевой области – наличие шило-каротидного синдрома. Через четыре года у пациента появились синкопальные состояния.

Объективно: пациент гиперстенического телосложения, вес – 90 кг, рост 185 см.

Конфигурация лица не изменена. Кожные покровы в цвете не изменены. Открывание рта в полном объеме. Боковые движения нижней челюсти в норме. Патология полости рта не выявлена. Слизистая оболочка полости рта розового цвета, умеренно увлажнена прозрачной слюной. При пальпации в области верхней трети шеи и в подчелюстной области пациент испытывает боль. Движение головы ограничено и сопровождается болью справа (рис. 1).

По результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с цветным допплеровским картированием кровотока: УЗ картина атеросклероза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий со стенозированием правой каротидной бифуркации на 10%; справа отмечается стенозирование общей сонной артерии (ОСА) на 60% из-за внешнего сдавления; левой ОСА на 40%. Непрямолинейный ход позвоночных артерий на превертебральном уровне и между поперечными отростками шейных позвонков. Эктазия луковицы правой внутренней яремной вены.

На компьютерной томограмме лицевого отдела черепа выявлена гипертрофия шиловидного отростка: справа – 7 см, слева – 6 см (рис 2А).

После консультации челюстно-лицевого хирурга пациент был повторно направлен к неврологу, где было диагностировано повышенное внутричерепное давление, вероятно, вызванное шило-каротидным синдромом. В связи с выявленной наиболее клинически неблагоприятной «сосудистой» формой синдрома Игла, наличием синкопальных состояний и высоким риском острого нарушения мозгового кровообращения или расслоения сонной артерии было рекомендовано удаление шиловидных отростков с двух сторон [2]. В плановом порядке проведено хирургическое лечение. В ходе оперативного пособия были обнаружены увеличенные шиловидные отростки с двух сторон, проведена их резекция с сохранением размеров до 2.5 см. Кровопотеря составила 50 мл. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. На следующий день после проведенного хирургического лечения

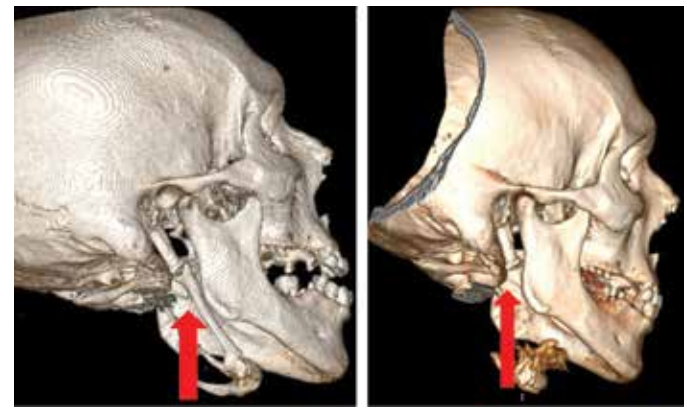


Рис. 2. Компьютерная томография лицевого отдела черепа пациента: А – до операции; Б – после операции

пациенту проведена контрольная компьютерная томография лицевого отдела черепа: признаки резекции шиловидных отростков с двух сторон (рис. 2Б).

Объективно: на вторые сутки после хирургического лечения у пациента наблюдался незначительный отек послеоперационной области (рис. 3), швы состоятельны, кожа вокруг раны без признаков воспаления. Пациент выписан на четвертые сутки после проведенного хирургического лечения [10].

Заключение

Особенностью представленного клинического случая является выраженная двусторонняя гипертрофия шиловидного отростка. Клиническая значимость этого наблюдения состоит в том, что на данном примере показан широкий диапазон жалоб у пациента, последовательность консультаций специалистов различных специальностей, сосудистые осложнения, вызванные внешним сдавлением сосудистого ствола. Стоит также отметить, что в данном случае был отмечен высокий положительный результат, выражающийся в полном регрессе жалоб в достаточно короткие сроки после проведенного хирургического лечения, что положительно повлияло не только на общее состояние пациента, но и улучшило качество личной и профессиональной жизни. Применение дополнительных лучевых методов исследования в случае синдрома Игла не только повышает уровень диагностики, но и позволяет провести объективную оценку результатов хирургического лечения.

Рис. 3. Внешний вид шеи пациента после операции

Литература

1. Шульга И.А. и др. Факторы патогенеза шилоподъязычного синдрома // Российская оториноларингология. – 2011. – № 4. – С. 175–182. [Shulga I.A. et al. Factors of pathogenesis of stylohyoid syndrome // Russian Otorhinolaryngology. – 2011. – No 4. – P. 175–182. In Russian].
2. Щаницын И.Н. и др. Сосудистые осложнения при шилоподъязычном синдроме // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2020. – Т. 21. – № 3. – С. 229–239. [Shchanitsyn I.N. et al. Vascular complications in stylohyoid syndrome // Cardiovascular diseases. Bulletin of the Scientific Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev RAMS. – 2020. – V. 21. – No 3. – P. 229–239. In Russian]. DOI: 10.24022/1810-0694-2020-21-3-229-239.
3. Шутов В.И. и др. Успешное лечение синдрома Eagle // Российская ринология. – 2013. – Т. 21. – № 4. – С. 21–22. [Shutov V.I. et al. Successful treatment of Eagle syndrome // Russian Rhinology. – 2013. – V. 21. – No 4. – P. 21–22. In Russian].
4. Назарян Д.Н. и др. Хирургические методы лечения шилоподъязычного синдрома // Клиническая практика. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 21–26. [Nazaryan D.N. et al. Surgical methods of treatment of stylohyoid syndrome // Clinical Practice. – 2019. – V. 10. – No 2. – P. 21–26. In Russian]. DOI: 10.17816/clinpract10221–26).
5. Prasad K.C. et al. Elongated styloid process (Eagle's syndrome): a clinical study // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2002. – V. 60. – P.171–175.
6. Eagle W.W. Elongated styloid processes: report of two cases. Arch. Otolaryngol. // Head and Neck Surgery. – 1937. – V. 25. – No 5. – P. 584–587. DOI: 10.1001/archotol.1937.00650010656008.
7. Барабанова Э.В. и др. Роль шило-каротидного синдрома в развитии диссекции внутренней сонной артерии и инфаркта мозга (обзор литературы, собственное наблюдение) // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 5. – С. 38–45. [Barabanova E.V. et al. The role of styloid-carotid syndrome in the development of internal carotid artery dissection and cerebral infarction (literature review, own observation) // International Neurological Journal. – 2017. – No 5. – P. 38–45. In Russian]. DOI: 10.22141/2224-0713.5.91.2017.110855.
8. Murtagh R.D. et al. CT findings associated with Eagle syndrome // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2001. – V. 22. – No 7. – P. 1401–1402.
9. Ghosh L.M. et al. The syndrome of elongated styloid process // Auris Nasus Larynx. – 1999. – V. 26. – No 2. – P. 169–175. DOI: 10.1016/s0385-8146(98)00079-0.
10. Пелишенко Т.Г. и др. Клиническое наблюдение и хирургическое лечение пациента с гипертрофией небных миндалин третьей степени, выраженным ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2024. – № 3. – С. 83–86. [Pelishenko T.G. et al. Clinical observation and surgical treatment of a patient with grade 3 hypertrophy of the palatine tonsils, severe obesity and severe obstructive sleep apnea syndrome // Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. – 2024. – No 3. – P. 83– 86. In Russian]. DOI: 10.48612/cgma/ethf-vh67-vpb6.

DOI: 10.48612/cgma/vbve-vzkd-6npr

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Е.Н. Щуплова[1], И.Г. Репин[1, 2*], В.Е. Баринов[1], Е.В. Щербинина[3], С.В. Журавлев[1], В.В. Бояринцев[2]

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

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

[3] ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, Москва

DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

E.N. Schuplova[1], I.G. Repin[1, 2*], V.E. Barinov[1], E.V. Scherbinina[3], S.V. Zhuravlev[1], V.V. Boyarintsev[2]

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

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

[3] Out-Patient Unit No 2 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

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

Аннотация

Цель исследования – оптимизация диагностики и лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). **Материалы и методы.** Проанализированы результаты обследования и хирургического лечения 65 пациентов с ПГПТ. Диагноз и локализация измененных околощитовидных желез установлены до операции. Операции всем пациентам были выполнены эндоскопическим и мини-инвазивным методами. **Результаты.** Осложнений в послеоперационном периоде не отмечено. Зафиксировано выраженное снижение уровней паратиреоидного гормона и ионизированного кальция в сыворотке крови после операции.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия.

Abstract

Purpose – to optimize diagnostics and surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). **Materials and methods.** A retrospective analysis of diagnosis and surgical treatment of 65 patients with PHPT was done. Diagnosis and location of the altered parathyroid glands were established before the surgery. All patients were operated on using endoscopic and minimally invasive approaches. **Results.** No complications were registered in the postoperative period. A significant decrease in levels of parathyroid hormone and ionized calcium in the blood serum was recorded after the surgery.

Keywords: primary hyperparathyroidism, parathyroidectomy.

Ссылка для цитирования: Щуплова Е.Н., Репин И.Г., Баринов В.Е., Щербинина Е.В., Журавлев С.В., Бояринцев В.В. Опыт использования современных методов диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 142–145.

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, обусловленное развитием аденомы, первичной гиперплазии, рака одной или нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ), функции которых отличаются повышенной продукцией и увеличенной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ), а также уменьшением зависимости от регулирующего влияния внеклеточного кальция [1, 2]. Среди эндокринных заболеваний в настоящее время ПГПТ занимает третье место по распространенности после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, что прежде всего связано с улучшением диагностики. Женщины болеют в три раза чаще мужчин (особенно в менопаузе), преимущественно в возрасте 40–60 лет. В общей популяции распространенность ПГПТ составляет 0.1–1%, в возрасте старше 55 лет – 2–3% (в среднем 20 случаев на 100 тысяч населения). Около 80–85% ПГПТ вызывает аденома ОЩЖ, в 15% случаев ПГПТ возникает при множественных аденомах. Основными лабораторными критериями ПГПТ являются увеличение концентрации ПТГ сыворотки крови при верхненормальном или повышенном уровне ионизированного кальция (Ca^{++}) в крови и моче [3]. Более сложной задачей оказывается топическая диагностика измененных ОЩЖ. В настоящее время в клинической практике используются ультразвуковое исследование (УЗИ) (скрининг), сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), мультиспиральная компьютерная томография (МС/КТ) с контрастным усилением с минимальным срезом до 0.5 мм, магнитно-резонансная томография (МРТ) [4, 5]. Оптимальным алгоритмом топической диагностики патологии ОЩЖ является комбинация УЗИ и сцинтиграфических методов обследования (ОФЭКТ/КТ) [6]. Усовершенствование методов предоперационной визуализации ОЩЖ позволило расширить применение малоинвазивных хирургических методик, что произвело мощнейший импульс в их развитии и позволило проводить манипуляции исключительно в области патологически измененной структуры. Предложенные около ста лет назад паратиреоидэктомии (ПТЭ) через шейный доступ по Кохеру, обеспечивающие ревизию всех измененных и неизмененных околощитовидных желез, по-прежнему являются радикальным клинически обоснованным методом лечения ПГПТ со статистически доказанной эффективностью [7, 8]. В настоящее время в паратиреоидной хирургии разработаны различные варианты малоинвазивных вмешательств: видеоассистированные

и «открытые» минимально инвазивные эндоскопические вмешательства, а также операции, проводимые из мини-доступов под контролем УЗИ или при КТ-наведении. Впервые малоинвазивное хирургическое вмешательство на ОЩЖ выполнено M. Gagner в 1996 г. с помощью эндоскопического доступа (прямой шейный, проекционный) с установкой троакаров на передней поверхности шеи с двух сторон от ее срединной линии. В дальнейшем была предложена боковая модификация цервикального доступа J. Henry и соавт. с установкой трех троакаров над краем медиальной ножки грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Объем рабочей полости поддерживали инсуффляцией углекислого газа с давлением 8 мм рт. ст. с целью предотвращения распространения газовой смеси по клетчаточным пространствам шеи и средостения [9].

Основными недостатками цервикальных доступов при выполнении ПТЭ являются малый объем операционной полости и вынужденные углы наклонения оси операционного действия инструментов. В 1998 г. P. Miccoli предложил и внедрил в клиническую практику методику минимально инвазивной видеоассистированной паратиреоидэктомии (minimally invasive video-assisted parathyroidectomy; MIVAP), основанной на выполнении операции через разрез на передней поверхности шеи длиной до 1.5–2.0 см, с помощью введенного через рану видеоэндоскопа и специально разработанных инструментов, подобных применяемым в эндоскопической хирургии [10, 11]. За короткое время методика MIVAP получила широкое распространение и признание вследствие уменьшения травматичности вмешательства и интенсивности послеоперационного болевого синдрома, сокращения сроков пребывания больных в стационаре, улучшения косметического эффекта. Важным преимуществом видеоассистированных вмешательств также является возможность проведения билатеральной ревизии ОЩЖ. Другим вариантом малоинвазивного хирургического вмешательства на ОЩЖ является открытая минимально инвазивная паратиреоидэктомия (open minimally invasive parathyreoidectomy; OMIP). Технически данная операция выполняется подобно видеоассистированному вмешательству, но без видеоподдержки. A. Pital и соавт. предлагают при выполнении OMIP проводить разрез длиной 2.5–3.0 см не симметрично срединной линии шеи, а латеральнее, со стороны проведения операции, что облегчает доступ к ОЩЖ и улучшает косметические результаты. Модифицированная методика OMIP заключается в выполнении кожного разреза в проекции патологически измененной ОЩЖ. Такие операции носят название направленных, наведенных или фокусированных мини-доступов. В большинстве случаев кожный доступ длиной до 2.5–3.0 см осуществляется над передним краем медиальной ножки грудино-ключично-сосцевидной мышцы на стороне поражения. Конкретную точку выполнения разреза размечают на основании данных предоперационного сцинтиграфического исследования или при помощи интраоперационной радиоизотопной или ультразвуковой индикации. Различные методики минимально инвазивной ПТЭ в настоящее время хорошо проработаны и достаточно широко распространены. Видеоассистированные операции обеспечивают наилучшие условия для визуализации анатомических структур, в том числе возвратных гортанных нервов, а также обеспечивают хорошие возможности для двусторонней ревизии шеи. Общими преимуществами всех минимально инвазивных доступов являются уменьшение объема оперативной травмы и интенсивности болевого синдрома, сокращение длительности пребывания больных в стационаре и реабилитации. С точки зрения косметического эффекта результаты противоречивы, так как рубец все равно остается на передней поверхности шеи, что особенно важно при наличии у пациента склонности к образованию келоидных рубцов. Для устранения недостатков операций в хирургии ОЩЖ предложена методика эндоскопического экстрацервикального (внепроекционного) доступа, основанного на перемещении точек доступа с передней поверхности шеи в иные анатомические области (рис. 1). Y. Ikeda в 2000 г. выполнил трансаксиллярный доступ с установкой троакаров в подмышечной области, объем рабочей полости поддерживался с помощью инсуффляции газа под давлением 4 мм рт. ст. [12]. Среди основных преимуществ этой методики отмечают хорошие условия для визуализации и идентификации анатомических структур, удобство манипулирования эндоскопическими инструментами благодаря достаточному объему рабочей полости, удовлетворительные косметические результаты благодаря перемещению послеоперационных рубцов в скрытую зону (подмышечная впадина). Недостатки методики – необходимость большей площади диссекции тканей вследствие того, что доступ к ОЩЖ создается по протяженному подкожному туннелю на передней грудной стенке; возникновение «конфликта инструментов» по причине того, что полноценная триангуляция была невозможна вследствие очень близкой расстановки троакаров друг к другу из-за ограниченных естественным образом размеров подмышечной ямки.

Были разработаны варианты доступов, разрешающих, в частности, проблему «конфликта инструментов». Кроме того, были предложены как доступы с инсуффляцией газовой смеси, так и «безгазовые» подходы, основанные на применении различных ретракторов и лифтинговых систем. Наибольшее распространение среди экстрацервикальных доступов получил грудной доступ. Y. Ikeda и соавт. предложили проведение данного вмешательства для тотальной паратиреоидэктомии при вторичном гиперпаратиреозе с помощью установки пяти пятимиллиметровых троакаров в обеих подключичных областях (на 3 см ниже уровня ключиц) и в парастернальной области [13]. M. Okido и соавт. осуществили удаление аденомы ОЩЖ «безгазовым» грудным доступом. Инструменты вводили через разрез до 3 см в длину в подключичной области на стороне поражения и через пятимиллиметровый троакар, установленный на латеральной поверхности шеи. Создание рабочей полости осуществляли с применением лифтинговой системы, по которой осуществляется тракция за кожу передней поверхности шеи. В последние годы ряд исследователей внедрили в практику трансоральный внепроекционный эндоскопический доступ для операций на щитовидной и околощитовидной железах (TOETVA) [14, 15]. Другие исследования внепроекционных под-

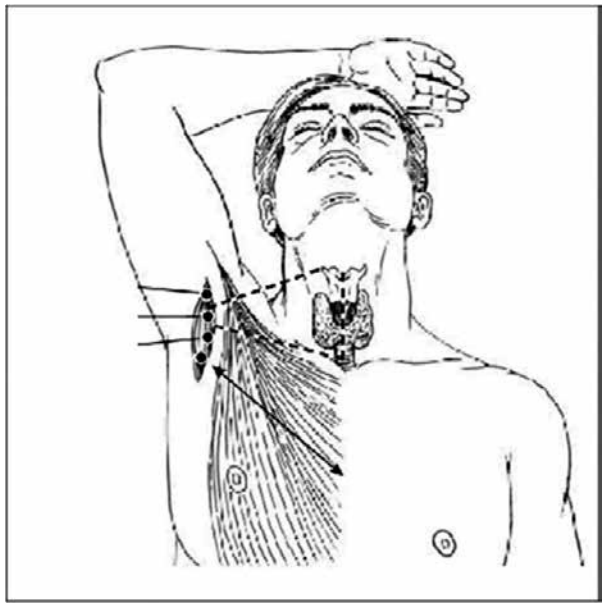


Рис. 1. Схема расположения троакаров при эндоскопической ПТЭ

ходов для операций на ОЩЖ продемонстрировали возможность роботизированной ПТЭ с применением робота da Vinci [16], а также видеоторакоскопического удаления аденом ОЩЖ путем медиастинальной эктопии [17]. Малоинвазивные хирургические вмешательства в настоящее время имеют достаточно большую область применения и продемонстрировали свою воспроизводимость, безопасность и эффективность.

Материалы и методы

Проанализирован опыт лечения 65 пациентов с ПГПТ, находившихся на лечении во 2-м хирургическом отделении (сосудистой и эндокринной хирургии) Клинической больницы № 1 Управления делами Президента РФ в период с 2022 по 2024 г. Амбулаторный этап обследования проведен у подавляющего большинства пациентов в Поликлинике № 2 Управления делами Президента РФ, среди которых было 53 женщины и 12 мужчин в возрасте от 29 до 82 лет (в среднем 64 года), в основном женщины в возрасте 60–80 лет. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рис. 2.

Пациентам проводили предоперационное обследование, включающее определение уровня ПТГ, Ca^{++} и фосфора в крови и суточной моче, УЗИ (рис. 3), сцинтиграфию или ОФЭКТ/КТ ОЩЖ.

У всех обследованных пациентов отмечалось повышение уровня ПТГ от 112 до 300 пг/мл (в 1.5–3.4 раза), у одной пациентки отмечено повышение уровня ПТГ до 1000 пг/мл.

Гиперкальциемия выявлена у 55 (84.62%) пациентов, у 10 (15.38%) пациентов имел место нормокальциемический вариант.

При выполнении ОФЭКТ/КТ накопление радиофармпрепарата в области одной паращитовидной железы выявлено у 63 (96.9%) пациентов, в области двух желез – у 2 (3,1%) пациентов (рис. 4).

Перед операцией все пациенты подписали установленную форму согласия на оперативное вмешательство. Также получено согласие всех пациентов на анализ клинических случаев для публикации. Всем пациентам была выполнена паратиреоидэктомия.

Наиболее распространенной была патология нижних ОЩЖ. Левая нижняя ПТЭ выполнена в 28 случаях, правая нижняя – в 27, левая верхняя в четырех случаях, в одном случае удалена правая верхняя ОЩЖ.

У шести пациентов выполнена двухсторонняя ПТЭ, при этом у четырех пациентов удалены правая и левая нижние железы, у одного пациента – правая и левая верхние, у одного – правая верхняя и левая нижняя ОЩЖ.

У большинства пациентов (n=61) была выполнена мини-инвазивная открытая паратиреоидэктомия (OMIP).

По мере накопления опыта в отделении стали внедрять современные методики эндоскопических и видеоассистированных вмешательств: два пациента оперированы с использованием эндоскопического экстрацервикального (внепроекционного) доступа; выполнен трансаксиллярный доступ с установкой троакаров в подмышечной области (рис. 5, 6).

Еще у двух пациентов выполнена MIVAP.

Результаты

Летальных исходов и осложнений в послеоперационном периоде не было ни в одном случае. Анализ состояния голосовых складок после операции не выявил одностороннего либо двустороннего нарушения подвижности складок ни у одного пациента.

После выполненных оперативных вмешательств у 61 (93.8%) пациента в первые сутки после операции уровень Ca^{++} снизился до нормальных показателей, также нормализовался уровень ПТГ.

У 4 (6.4%) пациентов после операции отмечено выраженное снижение уровня Ca^{++} и ПТГ, однако эти показатели оставались выше нормы.

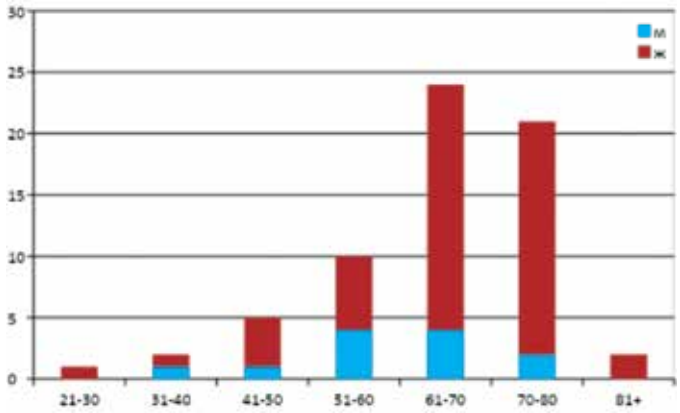


Рис. 2. Распределение пациентов по полу и возрасту

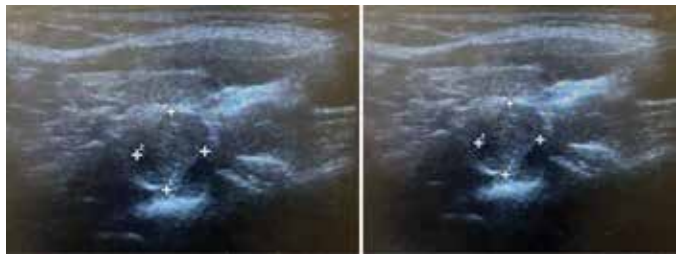


Рис. 3. УЗ-изображение локализации ОЩЖ

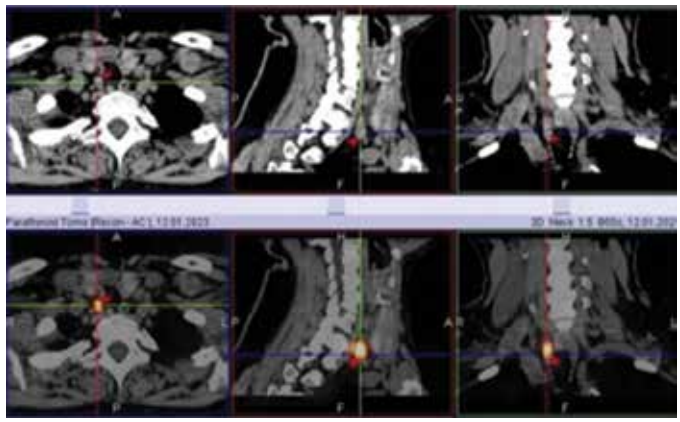


Рис. 4. ОФЭКТ/КТ: накопление радиофармпрепарата в области ОЩЖ

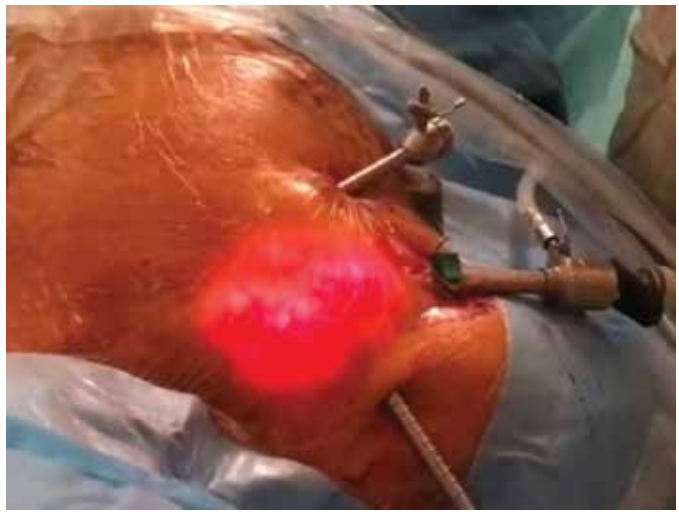


Рис. 5. Эндоскопическая ПТЭ трансаксиллярным доступом по Y. Ikedo

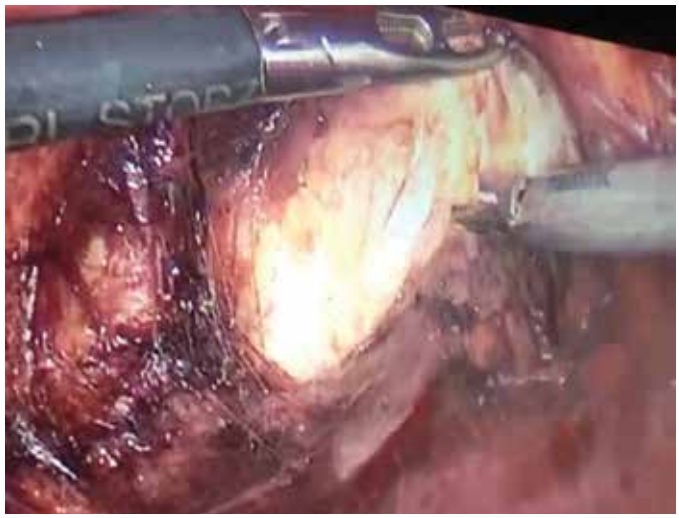


Рис. 6. Выделение аденомы ОЩЖ

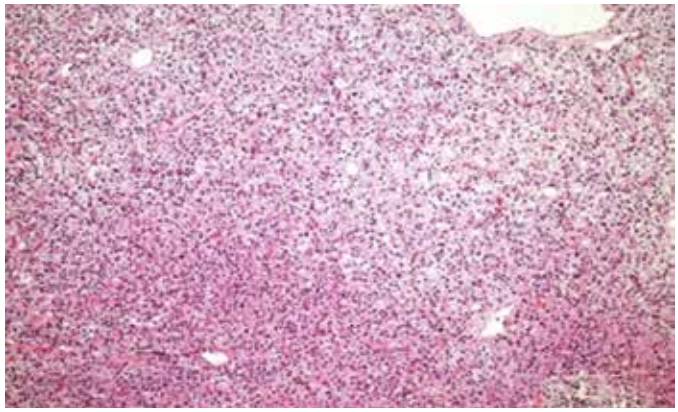


Рис. 7. Послеоперационное гистологическое исследование: аденома ОЩЖ

По данным послеоперационного гистологического исследования установлено, что у 57 (87.7%) пациентов была выявлена аденома ОЩЖ (рис. 7), у – 7 (10.7%) пациентов – гиперплазия ОЩЖ, у 1 (1.53%) пациента – рак ОЩЖ. Рак ОЩЖ выявлен у пациентки с крайне высоким уровнем ПТГ (1000 пг/мл).

Заключение

Представленные диагностические методики (УЗИ, МС/КТ, ОФЭКТ/КТ) дают возможность в ходе предоперационного обследования с достаточно высокой точностью установить локализацию ОЩЖ – источника ПГПТ. Использование щадящих малоинвазивных технологий позволяет обеспечить высокую эффективность лечения ПГПТ.

Применение малоинвазивных вмешательств при помощи эндоскопического доступа, видеоассистированного (MIVAP) и мини-ПТЭ (OMIP) позволяет выполнить прецизионную диссекцию образований, уменьшить количество послеоперационных осложнений, а также обеспечить хороший косметический эффект.

Литература

1. Калинин А.П. и др. Хирургическая эндокринология: руководство. – СПб.: Питер. – 2004. – С. 286–287. [Kalinin A.P. et al. Surgical endocrinology: a manual. – Saint Petersburg: Piter. – 2004. – P. 286–287. In Russian].
2. Ветшев П.С. и др. Современный подход к диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 6. – С. 26–34. [Vetshev P.S. et al. Current approach to the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism // Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2019. – No 6. – P. 26-34. In Russian]. DOI: 10.17116/hirurgia201906126.
3. Голохвастов Н.Н. Гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз. – СПб.: Гиппократ. – 2005. [Golohvastov N.N. Hypercalcemia. Primary hyperparathyroidism. – Saint Petersburg: Gippokrat. – 2005. In Russian].
4. Калинин А.П. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия: руководство для врачей. – Москва: Видар-М. – 2010. – С. 311. [Kalinin A.P. Parathyroid gland visualization methods and parathyroid surgery: a guide for physicions. – Moscow: Vidar-M. – 2010. – P. 311. In Russian].
5. Sandqvist P. et al. SPECT/CT's Advantage for Preoperative Localization of Small Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. Clinical Nuclear Medicine. – 2017. – V. 42. – No 2. – P. e109–e114. DOI: 10.1097/rlu.0000000000000144.
6. Кузнецов Н.С. и др. Методы топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе. Сравнительная характеристика // Эндокринная хирургия. – 2012. – Т. 6. – № 2. – С. 4–11. [Kuznetsov N.S. et al. Topical diagnostics methods in primary hyperparathyroidism. Comparative features // Endocrine Surgery. – 2012. – V. 6. – No 2. – P. 4–11. In Russian].
7. Дедов И.И. и др. Эндокринная хирургия. – Москва: Литтерра. – 2011. – С. 352. [Dedov I.I. et al. Endocrine Surgery. – Moscow: Litterra. – 2011. – P. 352. In Russian].
8. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. – СПб: Вести. – 2009. – 648 с. [Romanchishen A.F. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. – Saint-Petersburg: Vesty. – 2009. – 648 p. In Russian].
9. Henry J.F. et al. Endoscopic parathyroidectomy: why and when? // World J. Surg. – 2008. – No 32. – P. 2509–2515.
10. Garimella V. et al. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy is a safe procedure to treat primary hyperparathyroidism // Surgeon. – 2012. – V. 10. – No 4. – P. 202–205.
11. Слепцов И.В. и др. Малоинвазивные операции в лечении первичного гиперпаратиреоза // Эндокринная хирургия. – 2012. – Т. 6. – № 4. – С. 24–33. [Sleptsov I.V. et al. Minimally invasive surgery in the treatment of primary hyperparathyroidism // Endocrine Surgery. – 2012. – V. 6. – No 4. – P. 24–33. In Russian].
12. Ikeda Y. et al. Endoscopic total parathyroidectomy by the anterior chest approach for renal hyperparathyroidism // Surg. Endosc. – 2002. – No 3. – P. 320–322.
13. Lee K.E. et al. Postauricular and axillary approach endoscopic neck surgery: a new technique // World J. Surg. – 2009. – V. 33. – No 4. – P. 767–772.
14. Насимов Б.Т. Видеоэндоскопические операции на щитовидной и околощитовидных железах трансоральным доступом // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17. – № 1. – С. 90–96. [Nasimov B.T. et al. Vdeoendoscopic operations on the thyroid and parathyroid glands by transoral method // Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. – 2022. – V. 17. – No 1. – P. 90–96. (In Russian)]. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_1_90.
15. Karakas E. et al. Transoral thyroid and parathyroid surgery // Surg. Endosc. – 2010. – No 24. – P. 1261–1267.
16. Katz L. et al. Robotic-assisted transaxillary parathyroidectomy of an atypical adenoma // Minim. Invasive Ther. Allied Technol. – 2012. – V. 21. – No 3. – P. 201–205.
17. Tcherveniakov P. et al. Video-assisted mediastinoscopy (VAM) for surgical resection of ectopic parathyroid adenoma // J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – No 10. – P. 1–3.

DOI: 10.48612/cgma/na8p-76g9-bemf

«СУХАЯ» ИММЕРСИЯ КАК СПОСОБ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Е.Ю. Горбачева[1, 2*], К.А. Тониян[1, 2, 3], В.В. Бояринцев[3], И.В. Огнева[2, 4]

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

[2] ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва

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

[4] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» , Москва

"DRY" IMMERSION AS A METHOD OF NON-PHARMACOLOGICAL OVARIAN STIMULATION

E.Yu. Gorbacheva[1, 2*], K.A. Toniyan[1, 2, 3], V.V. Boyarintsev[3], I.V. Ogneva[2, 4]

[1] Clinical Hospital No 1 (Volynskaya) of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[2] Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

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

[4] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

***E-mail:** elenagorbacheva22@gmail.com

Аннотация

Гормональная терапия широко используется во вспомогательных репродуктивных технологиях и при лечении гинекологических заболеваний, приводящих к снижению фертильности, но при этом имеет ряд противопоказаний и побочных эффектов, поэтому немедикаментозная овариальная стимуляция – перспективное направление исследований. Полученные ранее результаты о влиянии условий невесомости, как реальной, так и симулированной, на женскую репродуктивную систему дают основания полагать, что невесомость стимулирует рост числа клеток гранулезы, которые обеспечивают растущий ооцит питательными веществами и являются одним из маркеров качества ооцита. Экспозиция в «сухой» иммерсии, которая симулирует условия невесомости на Земле, может стать перспективным способом овариальной стимуляции. На клинических примерах наглядно продемонстрировано, что если женщина находится в условиях «сухой» иммерсии в среднюю фолликулярную фазу, то в следующем менструальном цикле возрастает число антральных фолликулов, если же в позднюю фолликулярную – овуляторную – лютеиновую фазу, то в следующем цикле возрастает диаметр доминантного фолликула. Обнаруженный эффект может привести к развитию нового персонализированного метода терапии – «сухой» иммерсии в качестве альтернативы гормональной терапии для повышения фертильности при синдроме поликистозных яичников и преждевременной недостаточности яичников.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, невесомость, «сухая» иммерсия, стимуляция яичников, преждевременная недостаточность яичников, синдром поликистозных яичников.

Abstract

Hormonal therapy is widely used in assisted reproductive technologies and in the treatment of gynecological diseases what leads to the decreased fertility. Such management modalities have a number of contraindications and side effects. So, non-medicamentous ovarian stimulation is a promising research area. Previously obtained results on the effect of both real and simulated zero gravity at the female reproductive system allow to suggest that zero gravity stimulates the growth of granulosa cells which supply the growing oocyte with nutrients and are one of the markers of oocyte quality. Exposure to "dry" immersion, which simulates zero gravity on Earth, may become a promising modality of ovarian stimulation. Clinical examples clearly demonstrate that if a woman is in the "dry" immersion in the middle follicular phase, then at the next menstrual cycle the number of antral follicles increases, and if at the late follicular phase- ovulatory – luteal phase, then at the next cycle the diameter of the dominant follicle increases. The discovered effect can lead to the development of a new personalized therapy technique –"dry" immersion – as an alternative to hormonal therapy, so as to increase fertility in women with polycystic ovary syndrome and premature ovarian failure.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, zero gravity, "dry" immersion, ovarian stimulation, premature ovarian failure, polycystic ovary syndrome.

Ссылка для цитирования: Горбачева Е.Ю., Тониян К.А., Бояринцев В.В., Огнева И.В. «Сухая» иммерсия как способ немедикаментозной стимуляции яичников. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 146–148.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения на 2024 г., бесплодие встречается примерно у 17.5% пар репродуктивного возраста, что делает его значимой социальной и медицинской проблемой [1].

Для лечения бесплодия используют как медикаментозные методы, так и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в частности внутриматочную инсеминацию, экстракорпоральное оплодотворение и инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита [2]. В последних двух подходах чаще всего практикуют работу с несколькими ооцитами, которые получают после индукции суперовуляции, называемой контролируемой стимуляцией суперовуляции (КСС). На сегодняшний день наиболее эффективным способом КСС является гормональная стимуляция яичников, однако этот способ сопряжен со значительным количеством рисков и противопоказаний. Наиболее частым осложнением КСС является развитие синдрома гиперстимуляции яичников, который может привести к возникновению жизнеугрожающего состояния. К другим осложнениям, связанным с индукцией суперовуляции, относятся побочные эффекты от применения гормональных препаратов, наиболее опасными из которых

являются тромбозы, аллергические реакции, отеки [3]. В случае угрозы развития подобных осложнений и бесплодия, связанного в первую очередь с патологией маточных труб, используют забор ооцита в естественном цикле. Однако следует отметить, что при наличии признаков поликистоза яичников или сниженного овариального резерва применения гормональных препаратов для медикаментозного лечения не удается избежать. Кроме того, в случае забора единственного ооцита востребованы любые способы повышения его качества для увеличения вероятности выживания и последующего развития эмбриона. В связи с этим дальнейшее изучение влияния физических факторов на овуляцию и поиск способов немедикаментозной овариальной стимуляции представляются весьма актуальными.

Полученные нами ранее результаты детального изучения гормональных и структурных изменений в организме женщины репродуктивного возраста (38 лет) после 157-суточного космического полета показали, что невесомость приводит к возрастанию диаметра поздних антральных фолликулов, причем, по-видимому, вследствие увеличения числа клеток гранулезы, о чем свидетельствует возрастание концентрации ингибина В [4]. Проведенные в условиях Земли эксперименты на мышах с моделированием эффекта невесомости подтвердили предположение об увеличении числа слоев клеток гранулезы, которые обеспечивают растущий ооцит питательными веществами [5]. Полученные данные дают основания предполагать, что использование наземных моделей невесомости, одной из которых является «сухая» иммерсионная ванна, может стать перспективным способом овариальной стимуляции. Действительно, у женщин-испытуемых, которые в течение пяти суток пребывали в условиях «сухой» иммерсии, увеличиваются диаметр антральных фолликулов и концентрация ингибина В, хотя и на фоне снижения концентрации прогестерона [6]. Эти данные были получены нами в ходе эксперимента на 12 здоровых женщинах, которых размещали в «сухой» иммерсионной ванне на 10–12-й дни менструального цикла [6]. Размещение в условиях «сухой» иммерсии в течение пяти дней проводили точно так же, как описано для трехдневной иммерсии [7].

Все участницы эксперимента были обследованы в гинекологическом отделении Клинической больницы № 1 (Волынской) Управления делами Президента РФ. На четвертый день того менструального цикла, когда испытуемых размещали в иммерсионной ванне, и также на четвертый день следующего менструального цикла определяли концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона, антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В в венозной крови и проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) для определения количества и диаметров фолликулов, объема яичников, размеров матки и толщины эндометрия, оценивали результаты УЗИ также на девятый день цикла. Данные УЗИ показали, что объем яичников в цикле до и после иммерсии не менялся, однако на девятый день следующего за воздействием менструального цикла объем яичника достоверно уменьшался, но диаметр доминантного фолликула в среднем по группе испытуемых возрастал, размеры матки и толщина эндометрия не изменялись. При этом концентрация АМГ и ФСГ до и после иммерсии не отличались, но уровень ингибина В достоверно увеличивался на фоне снижения прогестерона и лютеинизирующего гормона [6]. Недостатком данного исследования, ввиду сложной реализации экспериментов с участием человека как испытуемого, было то, что женщин помещали в иммерсионную ванну в разный день менструального цикла. Однако проспективный анализ результатов в зависимости от дня менструального цикла на момент начала экспозиции в условиях «сухой» иммерсии дал возможность выявить особенности влияния этого воздействия на созревание фолликулов.

Представлены два наиболее выраженных примера, в одном из которых начало иммерсии приходилось на 10-й день 32-суточного цикла, а в другом – на 12-й день 26-суточного цикла.

Таблица 1

Параметры ФФ пациентки Р. до и после пятисуточной «сухой» иммерсии (начало – 10-й день цикла)

Параметр	До	После
АМГ, нг/мл (норма – 0.17–7.37)	2.59	3.61
Ингибин В, нг/мл (норма – 23–139)	110.5	142.9
ФСГ, мМЕ/мл (норма – 3.50–12.50)	7.13	7.69
КАФ (четвертый день цикла)	6	17
Диаметр доминантного фолликула (девятый день цикла), мм	16	18

Клинический пример 1

Пациентка Р., 27 лет, длительность менструального цикла 32 дня, находилась в условиях «сухой» иммерсии в течение пяти суток – с 10-го по 15-й день цикла. До пребывания в условиях «сухой» иммерсии пациентка имела явную тенденцию к низкому овариальному резерву по данным УЗИ (в каждом яичнике было по три антральных фолликула, то есть суммарно шесть фолликулов), диаметр доминантного фолликула – 16 мм. Сравнительная характеристика состояния овариального резерва и состоятельности фолликулярной фазы (ФФ) представлены в табл. 1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у испытуемой после пребывания в условиях «сухой» иммерсии существенно возросло количество антральных фолликулов (КАФ) в раннюю ФФ, незначительно – диаметр доминантного фолликула (на 12%) в позднюю ФФ на фоне увеличения уровня ингибина В (на 29%).

Клинический пример 2

Пациентка В., 30 лет, длительность менструального цикла 26 дней, находилась в условиях «сухой» иммерсии в течение пяти суток – с 12-го по 17-й день цикла. У пациентки до начала воздействия имела место существенная тенденция к синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) (КАФ – 22, максимальный диаметр антрального фолликула на 9-й день цикла был меньше 10 мм). Сравнительная характеристика состояния овариального резерва и состоятельности ФФ представлены в табл. 2. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у испытуемой после пребывания в условиях «сухой» иммерсии количество антральных фолликулов в раннюю ФФ и концентрация ингибина В значимо не изменились (даже несколько снизились), при этом диаметр доминантного фолликула на девятый день следующего цикла увеличился на 100% (в два раза).

Обсуждение

На сегодняшний день поиск новых способов стимуляции роста фолликулов, увеличения качества растущих ооцитов с целью повышения эффективности использования ВРТ остается актуальной задачей гинекологической практики.

Рост фолликула определяется взаимодействием ооцита и окружающих его клеток [8]. Ооцит продуцирует факторы GDF9 и BMP15, стимулирующие рост клеток гранулезы [9]. В свою очередь, именно на клетках гранулезы на стадии малого антрального фолликула (раз-

Таблица 2

Параметры ФФ пациентки В. до и после пятисуточной «сухой» иммерсии (начало – 12-й день цикла)

Параметр	До	После
АМГ, нг/мл (норма – 0.17 – 7.37)	16.25	14.73
Ингибин В, нг/мл (норма – 23 – 139)	161.1	159.2
ФСГ, мМЕ/мл (норма – 3.50 – 12.50)	5.63	5.26
КАФ (четвертый день цикла)	22	18
Диаметр доминантного фолликула (девятый день цикла), мм	7.5	15

мером 0.2–0.4 мм) появляются рецепторы к ФСГ, и рост фолликулов становится гормонально-зависимым, приводя к появлению пула антральных фолликулов (размер 2–5 мм), из которого впоследствии также под действием ФСГ и ЛГ будет созревать и овулировать доминантный фолликул [10].

Полученные экспериментальные результаты о влиянии невесомости на динамику роста и созревания фолликулов свидетельствуют о том, что пребывание в среде с измененной силой тяжести приводит к стимуляции роста клеток гранулезы: у человека увеличивается диаметр растущих фолликулов и концентрация ингибина В [4, 6], а в исследовании на мышах показано, что это происходит вследствие увеличения числа клеток гранулезы [5].

Однако проведенный в данной работе проспективный персонализированный анализ состояния репродуктивной системы клинически здоровых женщин-испытуемых, находившихся в условиях пятисуточной «сухой» иммерсии, показал, что влияние симулированной невесомости при действии в разные фазы менструального цикла приводит к разным эффектам.

В случае если воздействие невесомости имеет место в средне-фолликулярную фазу, то стимуляция деления клеток гранулезы в пуле малых антральных фолликулов приводит в следующем менструальном цикле к увеличению пула антральных фолликулов, достигших за этот период (около 26 дней – примерно половина срока гормонально-зависимого роста фолликула) размера, позволяющего их визуализировать с помощью УЗИ – 2–5 мм (см. табл. 1: КАФ с 6 до 17).

Количество антральных фолликулов отражает репродуктивный потенциал женщины. При преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) количество антральных фолликулов резко снижено, поэтому хотя наступление беременности при ПНЯ возможно, но сопряжено с определенными трудностями. Постановка подобного диагноза является показанием к использованию ВРТ. Соответственно, на ранних стадиях развития ПНЯ, когда число способных к росту фолликулов существенно снижено, но ненулевое, использование «сухой» иммерсии как первой линии терапии в ряде случаев может приводить к росту числа антральных фолликулов и увеличению репродуктивного потенциала женщины.

В случае если воздействие невесомости имело место в позднефолликулярную – овуляторную – лютеиновую фазу, то увеличение числа клеток гранулезы в геометрической прогрессии в этом случае и, соответственно, числа рецепторов к ФСГ приводит к более эффективному выбору фолликула (имеющего максимальное число рецепторов к ФСГ), который в дальнейшем будет овулировать (см. табл. 2: диаметр доминантного фолликула увеличился с 7.5 до 15 мм к девятому дню цикла).

Такой подход может быть востребован при СПКЯ, характеризующимся нарушением процесса фолликулогенеза: задержкой формирования фолликулов на антральной стадии и отсутствием выбора доминантного фолликула [11, 12]. Лечение СПКЯ, обычно с использованием гормональной терапии, направлено на стимуляцию созревания доминантного фолликула, но в ряде случаев, например при увеличенном риске тромбообразования, может быть противопоказано. Использование экспозиции в условиях симулированной невесомости путем размещения в иммерсионной ванне на несколько дней может позволить избежать подобных осложнений.

Заключение

На сегодняшний день КСС в протоколах ВРТ остается безальтернативным методом получения большого числа ооцитов, однако она невозможна при наличии некоторых рисков у ряда пациенток. В этом случае применяют альтернативные подходы, в частности забор ооцита в естественном цикле и минимальную стимуляцию.

Обнаруженный эффект действия невесомости как стимулятора роста числа клеток гранулезы может привести к развитию нового метода терапии при некоторых синдромах со снижением фертильности женщины, в частности при преждевременной недостаточности яичников и СПКЯ. Персонализированный подход, в зависимости от показаний, может стать альтернативным методом для немедикаментозной стимуляции яичников (Евразийский патент на изобретение № 047544 от 05.08.2024 «Способ немедикаментозной овариальной стимуляции»).

Литература

1. Saftić Martinović L. et al. Decoding the epigenetics of infertility: mechanisms, environmental influences, and therapeutic strategies // *Epigenomes*. – 2024 – V. 8. – No 3. – P. 34. DOI: 10.3390/epigenomes8030034.
2. Carson S.A. et al. Diagnosis and management of infertility: a review // JAMA. – 2021. –V. 326. – No 1. – P. 65–76. DOI: 10.1001/jama.2021.4788.
3. Синдром гиперстимуляции яичников: клинические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. [Ovarian hyperstimulation syndrome: clinical guidelines. – Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. In Russian].
4. Kikina A.Y. et al. Weightlessness leads to an increase granulosa cells in the growing follicle. NPJ Microgravity. – 2024. – V. 10. – No 70. – P. 1–6. DOI:10.1038/s41526-024-00413-4.
5. Gorbacheva E.Y. et al. The oxidative phosphorylation and cytoskeleton proteins of mouse ovaries after 96 hours of hindlimb suspension. Life (Basel). – 2023. – V. 13. – No 12. – P. 2332. DOI: 10.3390/life13122332.
6. Gorbacheva E.Y. et al. The state of the organs of the female reproductive system after a 5-day “dry” immersion. Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V. 24. – No 4. – P. 4160. DOI: 10.3390/ijms24044160.
7. Tomilovskaya E. et al. The first female dry immersion (NAIAD-2020): design and specifics of a 3-day study. Front. Physiol. – 2021. – V. 12. – A.661959. DOI: 10.3389/fphys.2021.661959.
8. Edson M.A. et al. The mammalian ovary from genesis to revelation // Endocrine Reviews. –2009. – V. 30. – No 6. – P. 624–712. DOI: 10.1210/er.2009-0012.
9. De Castro F.C. et al. Role of growth differentiation factor 9 and bone morphogenetic protein 15 in ovarian function and their importance in mammalian female fertility – a review // Asian-Australasian Journal of Animal Sciences. – 2016. – V. 9. – No 8. – P. 1065–1074. DOI: 10.5713/ajas.15.0797.
10. Baerwald A.R. et al. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review // Human Reproduction Update. – 2012. – V. 18. – No 1. – P. 73–91. DOI: 10.1093/humupd/dmr039.
11. Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3. – № 3. – С. 116–129. [Sosnova E.A. Polycystic ovary syndrome // V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. – 2016. – V. 3. – No 3. – P. 116–129. In Russian]. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129.
12. Соснова Е.А. и др. Морфологическая картина синдрома поликистозных яичников и ошибки в его диагностике // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2022. – Т. 9. – № 3. – С. 143–151. [Sosnova E.A. et al. Morphological pattern and misdiagnosis in polycystic ovarian syndrome // V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – V. 9. – No 3. – P. 143–151. In Russian]. DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-143-151.

К 90-ЛЕТИЮ ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТА РАН, ЗАСЛУЖЕННОГО ДЕЯТЕЛЯ НАУКИ РФ, ПРОФЕССОРА ИВАНА ИВАНОВИЧА БАЛАБОЛКИНА

15 июля 2025 г. исполняется 90 лет известному детскому аллергологу, член-корреспонденту РАН, заслуженному деятелю науки, доктору медицинских наук, профессору Ивану Ивановичу БАЛАБОЛКИНУ.

Иван Иванович БАЛАБОЛКИН родился 15 июля 1935 г. в Калужской области. После окончания школы в 1953 г. поступил на педиатрический факультет Второго Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. Получив диплом с отличием по специальности «Педиатрия», два года отработал участковым педиатром в г. Кирове Калужской области. С 1961 по 1964 г. прошел обучение в аспирантуре на кафедре детских инфекций 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1965 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Ранняя диагностика болезни Боткина в детских учреждениях». С 1964 по 1983 г. работал научным сотрудником в аллергологическом отделении Научно-исследовательского института (НИИ) педиатрии АМН СССР. В 1979 г. защитил докторскую диссертацию «Механизмы развития и патогенетическая терапия респираторных и кожных проявлений аллергии у детей» (научный консультант – профессор Ю.А. Юрков). В 1983 г. был избран заведующим аллергологическим отделением в НИИ педиатрии и работал в этой должности 25 лет – до 2008 г., а с 2008 по 2015 г. – главным научным сотрудником отделения пульмонологии и аллергологии.

В 1999 г. И.И. Балаболкин избран член-корреспондентом РАМН. В 2003 г. ему присвоено почетное звание «заслуженный деятель науки РФ».

Основными направлениями его научной деятельности являются изучение механизмов развития аллергических болезней и совершенствование методов их терапии и профилактики у детей. Под руководством И.И. Балаболкина активно изучались проблемы врожденного и адаптивного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями, установлены закономерности и взаимосвязь изменений в иммунном ответе с развитием различных клинических проявлений аллергии, разработаны эффективные методы неинвазивной аллергенспецифической иммунотерапии, определена тактика вакцинопрофилактики управляемых инфекций у детей с аллергической патологией, проведено исследование эндокринного и метаболического статуса у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, выявлены закономерности вовлечения эндокринной системы и метаболических процессов в патогенез этих заболеваний, установлены биохимические маркеры аллергического воспаления, разработаны эффективные комплексные программы лечения детей с аллергическими заболеваниями.

Также под руководством Ивана Ивановича выполнен комплекс приоритетных исследований влияния вирусных инфекций на состояние иммунного ответа, развитие и течение атопических болезней; найдены эффективные методы профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей с аллергической патологией; исследовано и доказано влияние генетических и средовых факторов на формирование аллергических болезней у детей; получены доказательства отягчающего влияния загрязнения химическими агентами окружающей среды на течение аллергических болезней в детском возрасте.

Профессор Балаболкин является создателем крупной отечественной школы педиатров-аллергологов. При его научном консультировании и руководстве успешно защищены 80 кандидатских и 35 докторских диссертаций. Он автор семи патентов и более 500 научных публикаций, в том числе 12 монографий.

Активную научную деятельность Иван Иванович сочетает с общественной и экспертной работой: долгие годы он возглавлял проблемную комиссию «Аллергические болезни у детей», руководил аллергологической секцией Московского общества детских врачей, в течение 10 лет был президентом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России и членом редколлегий ряда ведущих научно-практических журналов. И.И. Балаболкин награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Многочисленные коллеги и ученики, сотрудники НМИЦ здоровья детей, Центральной государственной медицинской академии, редколлегия журнала «Кремлевская медицина. Клинический вестник» от всего сердца поздравляют Ивана Ивановича со славным юбилеем и желают доброго здоровья и благополучия!

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ: ОТ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ К ИСКУССТВЕННОМУ ИНТЕЛЛЕКТУ»

С.Б. Поткин

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

14 мая 2025 г. в ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ состоялась масштабная научно-практическая конференция, посвященная инновациям в лучевой диагностике и терапии онкологических заболеваний. Мероприятие было организовано при поддержке Управления делами Президента Российской Федерации, Министерства промышленности и торговли РФ, Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, Центральной государственной медицинской академии, а также ведущих медицинских институтов страны. Конференция объединила более 500 участников – врачей-онкологов, радиологов, ученых, представителей промышленности и регуляторных органов. В президиум вошли ключевые фигуры российской медицины.

Заместитель управляющего делами Президента РФ, начальник Главного медицинского управления Дмитрий Николаевич ВЕРБОВОЙ отметил важность интеграции науки, клинической практики и промышленности для развития производства отечественного медицинского оборудования. Первый заместитель министра промышленности и торговли РФ Василий Сергеевич ОСЬМАКОВ подчеркнул необходимость обратной связи между производителями и врачами для совершенствования технологий. Директор Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова академик Игорь Евгеньевич ХАТЬКОВ акцентировал внимание на роли междисциплинарного подхода в онкологии.

Конференция открылась пленарными докладами, посвященными стратегическим направлениям развития онкологии. Первая часть конференции – пленум «Ядерная медицина – настоящее и будущее» вызвала всеобщий интерес. Академик Игорь Владимирович РЕШЕТОВ рассказал о создании научных советов при РАН для координации межведомственных проектов. Особое внимание было уделено разработке оборудования для ядерной медицины, включая циклотроны и ПЭТ-КТ, а также подготовке кадров. Заместитель руководителя Росздравнадзора Денис Юрьевич ПАВЛЮКОВ представил план оснащения радиологических отделений к 2030 г. Он отметил, что к середине проекта доля отечественного оборудования должна достичь 40%, а ключевыми инструментами станут совместные закупки и стандартизация технических заданий. Академик Левон Андреевич АШРАФЯН проанализировал существующие скрининговые программы обследования, указав на низкую чувствительность традиционных методов. В своем выступлении он сделал акцент на перспективах жидкостной биопсии и эпигенетических маркеров. Главный внештатный специалист по лучевой

и инструментальной диагностике Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ профессор Александр Васильевич ЗУБАРЕВ представил инновации в визуализации: контрастный ультразвук с демонстрацией случаев выявления нестабильных бляшек при атеросклерозе, а также возможности искусственного интеллекта, рассказав о платформе, сокращающей время обработки КТ-снимков на 30%. Профессор привел примеры совмещения диагностики и терапии при злокачественном поражении предстательной железы (новое направление в диагностике и лечении – тераностика). Доклад А.В. Зубарева стал одним из самых ярких выступлений благодаря наглядным клиническим случаям.

Профессор Константин Александрович ЛЕСЬКО представил результаты использования искусственного интеллекта для анализа изображений при раке поджелудочной железы. Алгоритмы на основе радиомики позволили повысить точность диагностики и прогнозирования агрессивности опухолей. Заместитель директора Центра протонной терапии Медицинского института им. Сергея Березина Георгий Ильич АНДРЕЕВ поделился семилетним опытом применения протонной лучевой терапии. Были продемонстрированы случаи лечения опухолей основания черепа и рака молочной железы с сохранением качества жизни пациентов.

Вторая часть конференции – симпозиум «Лучевая диагностика и терапия: синтез науки и практики» прошла с докладами от практических врачей ведущих институтов страны. Главный специалист по лучевой диагностике Объединенной больницы с поликлиникой при Управлении делами Президента РФ, профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ Вероника Евгеньевна ГАЖОНОВА представила комплексный подход к диагностике рака молочной железы. Профессор привела примеры выявления неинвазивного рака *in situ* с использованием контрастной маммографии и магнитно-резонансной томографии, продемонстрировала результаты органосохраняющих операций в маммологии с эстетическим эффектом. Примеры успешного применения теории на практике были высоко оценены участниками конференции. Особый интерес вызвали данные о снижении стоимости лечения рака молочной железы при ранней диагностике этого заболевания.

Параллельно с научной программой работала выставка, где ведущие российские и зарубежные компании представили инновационные разработки. Государственные корпорации «Росатом» и «Ростех» продемонстрировали проекты локализации производства оборудования для ядерной медицины. Компания «Медицинские партнеры» представила роботизированные комплексы с технологией тонкого сканирующего пучка в системах для протонной терапии. Платформы на базе нейросетей, такие как «Радиоассистент», показали возможность сокращения времени обработки снимков на 40%. Особое внимание привлекли стенды, посвященные тераностике – комбинации диагностики и терапии с использованием радиоизотопов. Компания «Фармсинтез» представила линейку препаратов на основе лютеция-177 и актиния-225, уже включенных в клинические рекомендации.

Конференция стала площадкой для диалога между специалистами науки, клинической практики и промышленности. Участники отметили прогресс в разработке отечественного оборудования, но указали на необходимость ускорения внедрения искусственного интеллекта и телемедицинских технологий. Мероприятие подтвердило, что будущее онкологии состоит в синергии инновационных технологий, междисциплинарного подхода и государственной поддержки. Как подчеркнул Дмитрий Николаевич Вербовой: «Только объединив усилия, мы сможем победить рак».

В завершении мероприятия организаторы анонсировали проведение ежегодного форума с расширенной программой мастер-классов и международным участием.

Федеральное государственное
бюджетное учреждение дополнительного
профессионального образования

«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

Управления делами Президента Российской Федерации

(ФГБУ ДПО «ЦГМА»)

55 ЛЕТ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ И НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ

- ординатура, аспирантура;
- повышение квалификации;
- профессиональная переподготовка;
- профессиональное обучение среднего медицинского персонала.

В ФГБУ ДПО «ЦГМА» 19 кафедр, на которых под руководством около 300 высококвалифицированных специалистов ежегодно обучаются более 5000 человек. Практика проходит в знаменитых клинических базах, куда помимо стационаров и поликлиник Управления делами Президента Российской Федерации входят многие лечебные учреждения Департамента здравоохранения г. Москвы и Московской области и передовые научно-исследовательские институты Минздрава России

КАФЕДРЫ АКАДЕМИИ

- **анестезиологии и реаниматологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Игорь Николаевич Пасечник;
- **акушерства и гинекологии**, зав. кафедрой – д.м.н. Елена Ивановна Шарапова;
- **гастроэнтерологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Олег Николаевич Минушкин;
- **дерматовенерологии и косметологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ Лариса Сергеевна Круглова;
- **лучевой диагностики и лучевой терапии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Александр Васильевич Зубарев;
- **неврологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Владимир Иванович Шмырев;
- **онкологии,** зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Игорь Евгеньевич Хатьков;
- **организации здравоохранения и общественного здоровья, медицинского страхования и государственного контроля в сфере здравоохранения,** зав. кафедрой – д.м.н., доцент Марина Германовна Вершинина;
- **оториноларингологии**, зав. кафедрой – д.м.н., доцент Юрий Юрьевич Русецкий;
- **психиатрии**, зав. кафедрой – член-корр. РАН, д.м.н., доцент Марина Антиповна Самушия;
- **рентгенологии и ультразвуковой диагностики,** зав. кафедрой – к.м.н., доцент Эдуард Геннадьевич Кошелев;
- **семейной медицины и терапии**, зав. кафедрой – д.м.н., доцент Ольга Михайловна Масленникова;
- **скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ Валерий Владимирович Бояринцев;
- **стоматологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Марина Владленовна Козлова;
- **терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Дмитрий Александрович Затейщиков;
- **травматологии и ортопедии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Сергей Ильсуверович Гильфанов;
- **урологии**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Сергей Петрович Даренков;
- **физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики**, зав. кафедрой – д.м.н., профессор Елена Викторовна Гусакова;
- **хирургии с курсом эндоскопии,** зав. кафедрой – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии Евгений Иванович Брехов