



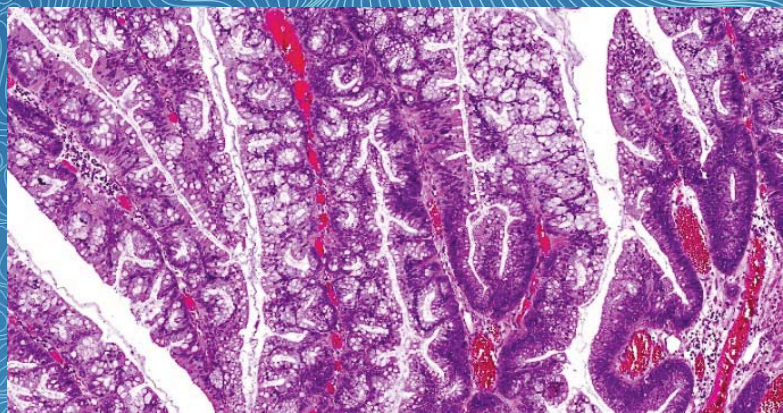
ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА «РЕАВИЗ»

РЕАБИЛИТАЦИЯ, ВРАЧ И ЗДОРОВЬЕ

Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ"
(rehabilitation, doctor and health)

<http://vestnik.reaviz.ru>
Том XIII, №5 2023



Традиционная зубчатая аденома прямой кишки. Ув. 200.
Гематоксин и эозин. По А.С. Тertyчному и соавт. С. 6

ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА «РЕАВИЗ» (РЕАБИЛИТАЦИЯ, ВРАЧ И ЗДОРОВЬЕ)

Научный журнал

Издаётся с января 2011 года. Выходит один раз в два месяца

Сайт журнала <http://vestnik.reaviz.ru>. ISSN 2226-762X (Print), ISSN 2782-1579 (Online)

В соответствии с приказом ВАК РФ от 01.12.2015 журнал «Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, Врач и Здоровье» включён в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук

ТОМ XIII, № 5, 2023
СЕНТЯБРЬ-ОКТАБРЬ

Главный редактор

Шабалин В.Н., профессор, академик РАН, член правления Российской ассоциации геронтологов и гериатров, д-р мед. наук, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Лысов Н.А., д-р мед. наук, профессор, почетный ректор Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Редакционная коллегия

Акын Б.Э., профессор, директор программы трансплантации почки и поджелудочной железы группы клиник Флоренс Найтингейл, вице-председатель европейской ассоциации трансплантации почки (ЕКТА) – Европейского общества по трансплантации (ESOT), Стамбул, Турция;

Аль Брейзат А.Х., профессор, руководитель Иорданского директората по донорству органов, главный хирург Министерства здравоохранения, Амман, Иордания;

Аль Мафрахи Халид Карим Раджаб, президент общества хирургов Ирака, президент совета экспертов по хирургии Министерства здравоохранения Ирака, профессор хирургии, Университет Аль-Мустансирия, Багдад, Ирак;

Амансахедов Р.Б., заведующий отделением лучевой диагностики, ведущий научный сотрудник ЦНИИ туберкулеза, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Ахаладзе Д.Г., руководитель группы торакоабдоминальной хирургии ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, канд. мед. наук, Москва, Россия;

Ахтямов И.Ф., заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, заслуженный врач РТ, заслуженный изобретатель РТ, лауреат Государственной премии по науке и технике РТ, лауреат премии фонда им. академика Г.А. Илизарова, д-р мед. наук, профессор, Казань, Россия;

Барышникова Л.А., заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н.В. Постникова, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Самарской области и Приволжского федерального округа по детской фтизиатрии, д-р мед. наук, Самара, Россия;

Басин Е.М., д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра ФМБА России, Москва, Россия;

Богородская Е.М., главный внештатный специалист фтизиатр ДЗМ, директор МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Бредер В.В., ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, член Московского онкологического общества, член Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Международной ассоциации по исследованию рака легкого (IASLC), член Американского общества клинических онкологов (ASCO), член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Буланов А.Ю., главный внештатный специалист трансфузиолог Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Буланов С.И., д-р мед. наук, доцент, директор Академии стоматологии, заведующий кафедрой стоматологии последипломного образования Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Вербовой А.Ф., заведующий кафедрой эндокринологии Самарского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, профессор, Самара, Россия;

Editor in chief

Shabalin V.N., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, board member of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia

Deputy Editor in Chief

Lysov N.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, honorary rector Reaviz Medical University, Samara, Russia

Editorial Board

Akin Emin Baris, Professor, Director of kidney and pancreas transplantation program at Istanbul Demiroglu University Florence Nightingale Hospital, Vice President of the European Kidney Transplantation Association (EKITA) – European Transplantation Society (ESOT), Istanbul, Turkey;

Al Breizat Abdel Hadi, Professor, Head of the Jordanian Directorate for Organ Donation, Chief Surgeon of the Ministry of Health, Amman, Jordan;

Al Mafrachi Khalid Kareem Rajab, President of the Society of Iraqi Surgeons, President of the Board of Surgical Experts of the Iraqi Ministry of Health, Professor of Surgery, Al-Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq

Amansakhedov R.B., head of the radiology department, Leading Researcher, Central TB research institute, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Akhaladze D.G., Head of the Thoracoabdominal Surgery Group, DGOI n.a. Dmitry Rogachev, Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Akhtyamov I.F., Head of Traumatology, Orthopedics and Extreme Conditions Surgery Chair, Honored Physician of the RT, Honored Inventor of the RT, Laureate of the State Award in Science and Technology of the RT, Laureate of the Academician G.A. Ilizarov Foundation Award, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan, Russia;

Baryshnikova L.A., Deputy Medical Director of N.V. Postnikov Samara Regional Clinical Antituberculosis Dispensary, Chief specialist of the Ministry of Health of Samara region and Volga Federal District in children phthisiatry, Dr. Sci. (Med.), Samara, Russia;

Basin E.M., Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery of the Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia;

Bogorodskaya E.M., Dr. Sci. (Med.), chief specialist in phthisiatry of Moscow Healthcare System, director of Children TB Center of Moscow Healthcare Department, Dr. Sci. (Med.), professor, Moscow, Russia;

Breder V.V., Leading Researcher, Chemotherapy Department No. 17, National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Member of the Moscow Oncological Society, Member of the Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO), Member of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Member of the American Society of Clinical Oncologists (ASCO), Member of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia;

Bulanov A.Y., Chief Transfusiologist of the Moscow City Health Department, Leading Researcher of the Biotechnology and Transfusiology Department of the Sklifosovsky Emergency Research Institute, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov" of the Ministry of Health of Russia, Doctor of Medical Sciences, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Bulanov S.I., Dr. Sci. (Med.), Docent, Director of the Academy of Dentistry, Head of the Department of Dentistry of Postgraduate Education, Reaviz Medical University, Samara, Russia;

Verbovoy A.F., Chief, Endocrinology Department, Samara State Medical University, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara, Russia;

Воздвиженский М.О., заместитель главного врача по лечебной работе Самарского областного клинического онкологического диспансера, д-р мед. наук, профессор, Самара, Россия;

Восканян С.Э., д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главный внештатный специалист по хирургии ФМБА России, Москва, Россия;

Гайворонский И.В., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

Гейниц А.В., д-р мед. наук, профессор, руководитель Клиники лазерной косметологии ESTCLINIC, вице-президент Европейской лазерной ассоциации, Москва, Россия;

Гелашили П.А., д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Горбунов Н.С., д-р мед. наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии КрасГМУ, Красноярск, Россия;

Громов М.С., д-р мед. наук, профессор, генерал-майор медицинской службы, ректор Саратовского медицинского университета «Реавиз», Саратов, Россия;

Загайнов В.Е., д-р мед. наук, главный специалист по хирургии ПОМЦ, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ПИМУ, главный внештатный трансплантолог министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия;

Зайцев В.В., д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных, декан факультета биотехнологии и ветеринарной медицины Самарской государственной сельскохозяйственной академии, Самара, Россия;

Каабак М.М., д-р мед. наук, профессор курса донорства и трансплантации органов Медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия;

Камбаров С.Ю., научный руководитель научного отделения неотложной коронарной хирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Каримова Р.Г., профессор кафедры физиологии и патологической физиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана, д-р биол. наук, профессор, Казань, Россия;

Карчевская Н.А., канд. мед. наук, врач-пульмонолог НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Кастальдо К., д-р мед. наук, доцент, Департамент общественного здравоохранения, Школа медицины, Университета Неаполя Федерико II, Неаполь, Италия;

Качковский М.А., д-р мед. наук, профессор, директор НИИ атеросклероза и дислипидемий Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Константинов Д.Ю., д-р мед. наук, доцент, директор института клинической медицины Самарского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, Самара, Россия;

Лерут Ян Поль, профессор, почётный директор отделения абдоминальной трансплантации Католического университета Лёвена [UCL], вице-президент Международного общества гепатологических [ISLS], экс-президент RBSS - BTS - ELIAC-ET - ESOT - ILTS - iDLTG, исполнительный член UEMS-European Board Transplantation Surgery [EBTS], Лёвен, Бельгия;

Литвина Е.А., д-р мед. наук, профессор, куратор травматологического центра первого уровня ГКБ им. М.П. Кончаловского, врач-травматолог высшей категории, профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ, член российской секции международной ассоциации АО TRAUMA, входит в преподавательский состав АО TRAUMA RUSSIA, член Ассоциации травматологов и ортопедов России, Москва, Россия;

Мартынов А.И., д-р мед. наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского медицинского стоматологического университета, Москва, Россия;

Медведева Б.М., заведующая рентгенодиагностическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-рентгенолог, ведущий научный сотрудник, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Менделеева Л.П., заместитель генерального директора НМИЦ гематологии по научной и образовательной работе, заведующая отделением высокодозной терапии паранеоплазматических гемобластозов, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Мякова Н.В., заведующая отделением онкогематологии ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Новрузбеков М.С., д-р мед. наук, профессор, руководитель научного отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Попова Л.Л., профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, Самара, Россия;

Vozdvizhensky M.O., Deputy Chief for General Medicine, Samara Regional Clinical Oncology Center, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara, Russia;

Voskanyan S.E., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief for Surgical Care – Head of the Center for Surgery and Transplantation of Burnazyan Federal Medical Biological Center, Head of the Department of Surgery with courses in oncosurgery, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantation and organ donation, Burnazyan Federal Medical Biological Center, Chief Surgeon of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

Gayvoronsky I.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, department normal anatomy Military Medical Academy C.M. Kirov, St. Petersburg, Russia;

Geinits A.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laser Cosmetology Clinic ESTCLINIC, Vice President of the European Laser Association, Moscow, Russia;

Gelashvili P.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, chair of morphology and pathology, Reaviz Medical University, Samara, Russia;

Gorbunov N.S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, KrAsSMU, Krasnoyarsk, Russia;

Gromov M.S., Dr. Sci. (Med.), Professor, major-general medical service, rector of Saratov Medical University Reaviz, Saratov, Russia;

Zagaynov V.E., Dr. Sci. (Med.), Chief Surgeon of the Volga District Medical Center, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation of PIMU, Chief Surgeon of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia;

Zaitsev V.V., Dr. Sci. (Biol.), professor, head of the department of physiology and biotechnology of agricultural animals, dean of the faculty of veterinary medicine and biotechnology, Samara State Academy of Agriculture, Samara, Russia;

Kaabak M.M., Dr. Sci. (Med.), professor of Organ Donation and Transplantation Course, Medical University “Reaviz”, Moscow, Russia;

Kambarov S.Y., Scientific Supervisor of the Scientific Department of Emergency Coronary Surgery of the Sklifosovsky Emergency Research Institute, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Karimova R.G., Professor of the Department of Physiology and Pathological Physiology, Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Kazan, Russia;

Karchevskaya N.A., Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Castaldo Clotilde, Dr. Sci. (Med.), Docent, Department of Public Health, School of Medicine, University of Naples Federico II, Naples, Italy;

Kachkovsky M.A., Director of Research Institute of Atherosclerosis and Dyslipidemia, Reaviz Medical University, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara, Russia

Konstantinov D.Yu., Dr. Sci. (Med.), Docent, Director of the Institute of Clinical Medicine of Samara State Medical University, Head of the Department of Infectious Diseases with an Epidemiology Course, Samara, Russia;

Lerut Jan Paul, Professor, Honorary Director, Abdominal Transplantation Department, Catholic University of Leuven [UCL], Vice President, International Society of Hepatosurgeons [ISLS], Ex-President, RBSS - BTS - ELIAC-ET - ESOT - ILTS - iDLTG, Executive, Leuven, Belgium;

Litvina E.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, curator of the first level trauma center at M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital, traumatologist of the highest category, professor at the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Member of the Russian section of the international association AO TRAUMA. Member of the faculty of TRAUMA RUSSIA. Member of the Association of Traumatologists and Orthopaedists of Russia. One of the Russian and international leaders in the field of polytrauma and pelvic injuries, Moscow, Russia;

Martynov A.I., Dr. Sci. (Med.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

Medvedeva B.M., headhead of the X-ray department of the National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Blokhin – radiologist, leading researcher, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Mendeleva L.P., Deputy General Director of the National Medical Research Center for Hematology for Research and Education, Head of the Department of High-Dose Therapy of Paraproteinemic Hemoblastoses, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia;

Myakova N.V., Head of the Department of Oncohematology, DGOI them. Dmitry Rogacheva, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Novruzbekov M.S., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the scientific department of liver transplantation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Popova L.L., Professor, Chair of Infectious Diseases with Epidemiology, Samara State Medical University, Dr. Sci. (Med.), Samara, Russia;

Прохоренко И.О., ректор Медицинского университета «Реавиз», д-р мед. наук, доцент, Самара, Россия;

Ржевская О.Н., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Рудуш В.Э., д-р мед. наук, хирург высшей категории, заведующий отделением сосудистой и пластической хирургии 2-й городской клинической больницы им. В.В. Баныкина, Тольятти, Россия;

Соболева Л.А., д-р мед. наук, доцент, профессор и заведующая кафедрой стоматологии Университета «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия;

Суздальцев А.А., профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, Отличник здравоохранения РФ, заслуженный работник здравоохранения Самарской области, почётный выпускник СамГМУ, д-р мед. наук, Самара, Россия;

Супильников А.А., канд. мед. наук, доцент, первый проректор по научной деятельности Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Тиунова Н.В., д-р мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии Приволжского исследовательского медицинского университета, Нижний Новгород, Россия;

Филиппов Г.А., директор компании по клиническим исследованиям, Eisai Inc., Бостон, США;

Хамидова Л.Т., заведующая научным отделением лучевой диагностики НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Хотимский И.А., врач-анестезиолог, Ascension SE Wisconsin Hospital, Милуоки, США;

Цзян Гоуха, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и прикладной медицины Хэйлунцзянского университета китайской медицины и фитофармакологии, Харбин, Китай;

Шабанов А.К., заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Шатохин В.Д., д-р мед. наук, профессор, врач-травматолог-ортопед Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, Самара, Россия;

Шумаков Д.В., руководитель отдела хирургии сердца и сосудов Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Юшков Ю.Я., управляющий лабораторией консервации органов отделения абдоминальной трансплантации медицинского центра Университета Хакенсака, Нью Джерси, США

Ответственный секретарь редакционной коллегии

Яремин Б.И., канд. мед. наук, проректор по научной и клинической работе, заведующий кафедрой хирургических болезней Московского медицинского университета «Реавиз», главный специалист отдела внешних научных связей и врач-хирург центра трансплантации печени НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

Заведующая редакцией

Павлова О.Н., д-р биол. наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Самарского государственного медицинского университета, профессор кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Научный редактор

Аносова Е.Ю., младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр инновационных решений в медицине, кафедра трансплантологии и искусственных органов РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Технический редактор

Самсонова Е.А., и.о. руководителя редакционно-издательского отдела Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Медицинский иллюстратор

Кожевникова М.С.

Адрес издателя и редакции

443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227. Телефон/факс: (846) 333-54-51

Сайт: <http://vestnik.reaviz.ru>

Электронная почта: vestnik@reaviz.ru

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-45784 от 13 июля 2011 г.

Подписано в печать 31.10.2023 г. Формат 60×90 1/8.

Гарнитуры Helvetica, Oranienbaum.

Шрифт заголовка DXRussian 1812, © Дмитрий Хорошкин

Бумага офсетная. Печать оперативная.

Усл. печ. л. 21,25. Тираж 1000 экз. Заказ 10311.

Отпечатано в типографии ИП И.А. Гапонов

443099, г. Самара, ул. М. Горького, 117/57. Тел. (846) 271-16-56.

© Медицинский университет «Реавиз», 2023

Prokhorenko I.O., Rector of Reaviz Medical University, Dr. Sci. (Med.), Docent, Samara, Russia;

Rzhevskaya O.N., Dr. Sci. (Med.), leading researcher at the Department of Kidney and Pancreatic Transplantation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Rudush V.E., Dr. Sci. (Med.), Surgeon of the highest category, Head of the Department of Vascular and Plastic Surgery of the 2nd City Clinical Hospital. V.V. Banykina, Togliatti, Russia;

Soboleva L.A., Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor and Head of the Department of Dentistry, Reaviz University, St. Petersburg, Russia;

Suzdaltsev A.A., Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology of Samara State Medical University, Honorary Public Health Worker of Samara region, Honorary Graduate of Samara State Medical University, Dr. Sci. (Med.), Samara, Russia;

Supilnikov A.A., Cand. Sci. (Med.), Docent, vice-rector for scientific work, Medical University "Reaviz", Samara, Russia;

Tiunova N.V., Dr. Sci. (Med.), Docent, Department of Therapeutic Dentistry, Institute of Dentistry, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

Filippov G.A., Director, Clinical Research, Eisai Inc., Boston, USA;

Khamidova L.T., Head of the Scientific Department of Radiation Diagnostics, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Khotimsky Ilya A., Dr. Sci. (Med.) Anesthesiologist Ascension SE Wisconsin Hospital, Milwaukee, USA;

Jiang Guohua, Dr. Sci. (Med.), professor Head of the Department of Anatomy and Preclinical Medicine at the Heilongjiang University of Chinese Medicine and Pharmacology, Harbin, China;

Shabanov A.K., Deputy Chief on anesthesiology and resuscitation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Shatokhin V.D., Dr. Sci. (Med.), professor, orthopedic traumatologist of Samara Regional Clinical Hospital. V.D. Seredavin. Author of 40 publications. Samara, Russia;

Shumakov D.V., Head of the Department of Cardiac and Vascular Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia;

Yushkov Yu.Ya., Organ Conservation Laboratory Manager, Abdominal Transplant Unit, University of Hackensack Medical Center, New Jersey, USA

Executive Secretary of the Editorial Board

Yaremin B.I., Cand. Sci. (Med.), Vice-Rector for Scientific and Clinical Work, Head of the Department of Surgical Diseases of the Moscow Medical University Reaviz, Chief Specialist of the Department of External Scientific Relations and Surgeon of the Liver Transplantation Center of the Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia

Head of Editorial Office

Pavlova O.N., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Chair of Physiology with a Course of Safe Life and Disaster Medicine of Samara State Medical University, Professor of the Department of Morphology and Pathology of the Reaviz Medical University, Head of the Department of Biomedicine Transport Safety of Samara State Transport University, Samara, Russia

Scientific Editor

Anosova E.Yu., Junior Researcher, Research Center for Innovative Solutions in Medicine, Chair of Transplantation and Artificial Organs, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Technical Editor

Samsonova E.A., Acting Head of the Editorial and Publishing Department of the Medical University "Reaviz", Samara, Russia

Medical illustrator

Kozhevnikova M.S.

Publisher and Editorial Address

443001, Samara, 227 Chapayevskaya street. Telephone/Fax: (846) 333-54-51

Website <http://vestnik.reaviz.ru>

E-mail: vestnik@reaviz.ru

Certificate of registration PI No. FS77-45784 dated July 13th, 2011

Imprimatur October 31st, 2023. Format 60×90 1/8.

Fonts: Helvetica, Oranienbaum.

Title font DXRussian 1812, © Dmitry Khoroshkin

Offset paper. Operative print.

Conditional printed sheets 21,25. Circulation 1000 copies. Order 10311.

Printed in the printing house owned by IP I.A. Gaponov

443099, Samara, 117/57 Maxim Gorky Street. Phone (846) 271-16-56.

© Reaviz Medical University, 2023

СОДЕРЖАНИЕ		CONTENTS
МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ		MORPHOLOGY, PATHOLOGY
Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В., Павлов П.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А., Маренич Н.С. Морфологические характеристики и диагностические критерии традиционной зубчатой аденомы	6	Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V., Pavlov P.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A., Marenich N.S. Morphological characteristics and diagnostic criteria of traditional serrated adenoma
Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Пачуашвили Н.В., Урусова Л.С. Концепция «степень-стадия» в морфологической диагностике хронического колита при воспалительных заболеваниях кишечника	15	Tertychnyy A.S., Akhrieva Kh.M., Pachuashvili N.V., Urusova L.S. Concept «grade-stage» in morphological diagnostics of chronic colitis in inflammatory bowel disease
ФИЗИОЛОГИЯ		PHYSIOLOGY
Масляков В.В., Павлова О.Н., Хабибрахманова Л.Х., Гильфанов Р.Р., Накаева Е.Ю. Изменения гормонального фона у студентов-медиков в различные периоды обучения с учётом половых различий	21	Maslyakov V.V., Pavlova O.N., Habibrahmanova L.H., Gilfanov R.R., Nakaeva E.Y. Changes in the hormonal background of medical students in different periods of study, taking into account gender differences
Громова Д.С., Попова Н.Р., Павлова О.Н., Мякишева Ю.В., Павленко С.И. Актуальные методы моделирования депрессии у животных и подходы к изучению их эффективности в биомедицинских исследованиях (обзор проблемы)	28	Gromova D.S., Popova N.R., Pavlova O.N., Myakisheva Yu.V., Pavlenko S.I. Current methods of modeling depression in animals and approaches to the study of their efficiency in biomedical research (review of the problem)
Павленко С.И., Громова Д.С., Ведясова О.А., Ковалёв А.М., Будаев А.И. Особенности биоэлектрической активности мозга у людей с различным уровнем ситуативной тревожности при выполнении невербальных заданий	34	Pavlenko S.I., Gromova D.S., Vedyasova O.A., Kovalev A.M., Budaev A.I. Features of bioelectric brain activity in people with different level of situational anxiety when performing non-verbal tasks
Макарчева А.А., Романова И.Д., Инюшкина Е.М., Зайнулин Р.А. Физиологические последствия использования высокобелкового, низкоуглеводного рациона беременных и кормящих самок крыс на развитие их потомства	39	Makarcheva A.A., Romanova I.D., Inyushkina E.M., Zaynulin R.A. Physiological effects of using a high-protein, low-carbohydrate diet of pregnant and lactating female rats on the development of their offspring
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА		CLINICAL MEDICINE
Чавга А.И., Мидленко О.В., Мидленко В.И., Белоногов Н.И., Хасанова А.Ш., Жданова М.О. Современные подходы к оперативному лечению острого панкреатита (обзор литературы)	43	Chavga A.I., Midlenko O.V., Midlenko V.I., Belonogov N.I., Khasanova A.Sh., Zhdanova M.O. Modern approaches to surgical treatment of acute pancreatitis (literature review)
Соловов В.А., Аблекова О.Н. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование узлов щитовидной железы: определение риска злокачественности (обзор литературы)	51	Solovov V.A., Ablekova O.N. Multiparametric ultrasound in thyroid nodules evaluation: risk-stratification (review of literature)
Яровенко Г.В., Каторкин С.Е., Комлева Я.М., Осадчая П.В. Влияние мутации А82G в гене MMP-12 и С634G в гене VEGF-A на течение варикозной болезни нижних конечностей и риск развития рецидива заболевания	56	Yarovenko G.V., Katorkin S.E., Komleva Y.M., Osadchaya P.V. The effect of the A82G mutation in the MMP-12 gene and C634G mutation in the VEGF-A gene on the course of lower limb varicose veins and the risk of disease recurrence
Шабунин А.В., Аракелов С.Э., Дубров В.Э., Маер Р.Ю., Оболенский В.Н., Подкосов О.Д., Леваль П.Ш., Набатчиков Н.А. Направления повышения эффективности лечения перипротезной инфекции	63	Shabunin A.V., Arakelov S.E., Dubrov V.E., Maer R.Yu., Obolenskiy V.N., Podkosov O.D., Leval' P.Sh., Nabatchikov N.A. The direction of increasing effectiveness of the treatment of periprosthetic joint infection
Смирнов В.В., Семенова Ю.Б., Шаповалова А.Б., Матвеева Н.Н., Зубарев В.А. Возможности перехода стратегии от глюкозоцентричности к органопroteкции при назначении антидиабетических препаратов у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа в перименопаузе	68	Smirnov V.V., Semenova Yu.B., Shapovalova A.B., Matveeva N.N., Zubarev V.A. Possibilities of transition of the strategy from glucose-centricity to organoprotection when prescribing antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus in the perimenopause
Спиридонов Т.Р., Новикова Е.Д., Ельцов Т.О. Методы ранней диагностики и фармакологической профилактики панкреатита после эндоскопической папиллосфинктеротомии	77	Spiridonov T.R., Novikova E.D., El'cov T.O. Methods of early diagnosis and pharmacological prevention of pancreatitis after endoscopic papillosphincterotomy

Карпова И.Ю., Стриженов Д.С., Мясников Д.А., Паршиков В.В., Пятава Е.Д., Потёмина Т.Е. Дифференцированный подход к диагностике и лечению аппендикулярного перитонита у детей	81	Karpova I.Yu., Strizhenok D.S., Myasnikov D.A., Parshikov V.V., Pyatova E.D., Potemina T.E. Differential approach to the diagnosis and treatment of appendicular peritonitis in children	
Дмитренко А.Р., Тимошкова Ю.Л., Курманбаев Т.Е. Влияние профессиональных факторов риска на репродуктивную систему борпроводников женского пола в гражданской авиации (обзор литературы)	88	Dmitrenko A.R., Timoshkova Yu.L., Kurmanbaev T.E. Occupational risk factors impact on the reproductive system of female flight attendants in civil aviation (literature review)	
Владимирова Е.С., Черноусов Ф.А., Бадьгов С.А., Рей С.И., Бердников Г.А., Клычникова Е.В., Алексеечкина О.А., Попова И.Е., Меньшикова Е.Д. Полиорганная недостаточность у пациентов с сочетанной травмой груди: диагностика и лечение	93	Vladimirova E.S., Chernousov F.A., Badygov S.A., Rey S.I., Berdnikov G.A., Klychnikova E.V., Alekseechkina O.A., Popova I.E., Men'shikova E.D. Multiple organ failure in patients with combined breast injury: diagnosis and treatment	
Абрамов Д.В., Смолькина А.В. Риск венозных тромбозных осложнений у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19	105	Abramov D.V., Smol'kina A.V. Risk of venous thromboembolic complications in patients with diabetes mellitus and COVID-19	
Темник Е.И., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. Особенности липидного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне хронического гепатита С	109	Temnik E.I., Konstantinov D.Y., Popova L.L. Characteristics of lipid metabolism disorders in patients with coronavirus infection-COVID-19 with chronic hepatitis C	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CLINICAL CASE	
Ковалева Э.А., Коригова Х.В., Вышлова А.И., Шевченко Е.В., Ахматханова Л.Х.-Б., Рамазанов Г.Р., Алиев И.С. Оролингвальный ангионевротический отек как осложнение системной тромболитической терапии при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена	116	Kovaleva E.A., Korigova Kh.V., Vyshlova A.I., Shevchenko E.V., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Ramazanov G.R., Aliev I.S. Orolingual angioedema as a complication of systemic thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator	
Стяжкина С.Н., Рысов А.И., Федуллова Т.В., Гасанова М.А., Чакмина М.И., Турсукова А.А., Гильмутдинов А.В. Атипичное расположение узла щитовидной железы в верхнем отделе шеи (клиническое наблюдение)	121	Styazhkina S.N., Rysov A.I., Fedulova T.V., Gasanova M.A., Chakmina M.I., Tursukova A.A., Gil'mutdinov A.V. Atypical location of the thyroid node in the upper section of the neck (clinical observation).	
Исаев Ю.А., Сергеев А.Н., Морозов А.М., Шестаков М.С. Coecum mobile. Обзор литературы и клиническое наблюдение	125	Isaev Y.A., Sergeev A.N., Morozov A.M., Shestakov M.S. Coecum mobile. Literature review and clinical observation	
Миронов А.В., Миронов В.С., Шалин В.В. Редкое повреждение сухожилий задней группы мышц бедра. Клинический случай	132	Mironov A.V., Mironov V.S., Shalin V.V. Rare damage to the tendons of the posterior thigh muscle group. Clinical case	
Амансахедов Р.Б., Макарянц Н.Н., Борисова А.Ю., Белова У.В., Лепеха Л.Н., Карпина Н.Л. Эволюция формирования полости при нетуберкулезном микобактериозе лёгких	137	Amansakhedov R.B., Makar'yants N.N., Borisova A.Yu., Belova U.V., Lepekha L.N., Karpina N.L. Evolution of cavity formation in non-tuberculosis mycobacteriosis of the lungs	
Тарасов Р.В., Лепеха Л.Н., Садовникова С.С., Красникова Е.В., Баркова Д.С., Чесалина Я.О., Багиров М.А. Сложности комплексного лечения пациента с распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких на фоне выраженной буллёзной дистрофии лёгких после экзогенного воздействия мелкодисперсных частиц угольной пыли в анамнезе	142	Tarasov R.V., Lepekha L.N., Cadovnikova S.S., Krasnikova E.V., Barkova D.S., Chesalina Ya.O., Bagirov M.A. The complexities of complex treatment of a patient with widespread destructive pulmonary tuberculosis against the background of severe pulmonary bullous dystrophy after exogenous exposure to fine particles of coal dust in the anamnesis	
ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ		ORGAN AND TISSUE DONATION AND TRANSPLANTATION	
Ахмедов А.Р., Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Олисов О.Д., Луцык К.Н., Магомедов К.М., Казымов Б.И., Алекберов К.Ф., Аносова Е.Ю., Яремин Б.И. Ретрансплантация печени в современной концепции лечения её терминальных поражений (обзор литературы)	153	Akhmedov A.R., Novruzbekov M.S., Gulyaev V.A., Olisov O.D., Lutsyk K.N., Magomedov K.M., Kazymov B.I., Alekberov K.F., Anosova E.Yu., Yaremin B.I. Liver retransplantation in the modern concept of treatment of its terminal pathology (literature review)	
ВОПРОСЫ СТОМАТОЛОГИИ		DENTAL HEALTH	
Бунцов И.О., Нестеров А.М. Клиническое обоснование применения трёхсоставного двухпорного мостовидного протеза	161	Buentsov I.O., Nesterov A.M. Clinical justification of the use of a three-part two-support bridge prosthesis	
Правила для авторов	166	Rules for authors	

МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ

MORPHOLOGY, PATHOLOGY

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.MORPH.1>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.34-006.5

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТРАДИЦИОННОЙ ЗУБЧАТОЙ АДЕНОМЫ

А.С. Тертычный¹, Н.В. Пачуашвили¹, П.В. Павлов¹, А.П. Кирюхин¹, А.А. Федоренко¹, Н.С. Маренич²

¹Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, Россия, 119991

²Морозовская детская городская клиническая больница, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, Москва, Россия, 119049

Резюме. Традиционные зубчатые аденомы (ТЗА) являются крайне редко встречающимися полипами из группы зубчатых полипов толстой кишки. ТЗА составляют не более 5 % от всех полипов толстой кишки. В отечественных работах данному гистологическому варианту посвящено сравнительно небольшое количество исследований, в то же время некоторые аспекты морфологической диагностики ТЗА до сих пор остаются не раскрытыми. **Цель:** провести клинко-морфологический анализ случаев ТЗА. **Материалы и методы.** В исследование было рассмотрено 57 случаев ТЗА, диагностированных в период с 2021 по 2023 год. В обнаруженных за данный период случаях был проведен анализ результатов гистологического и эндоскопического исследований. **Результаты.** Возраст пациентов варьировал от 44 до 78 лет и составил в среднем 61,7 года. Соотношение мужчин и женщин – 1:1,8. Большинство ТЗА были обнаружены в прямой (n = 28) и сигмовидной (n = 20) кишках. В восьми случаях опухоль локализовалась в нисходящем отделе и селезеночном изгибе ободочной кишки. В одном наблюдении опухоль была обнаружена в слепой кишке. Размеры полипов варьировали от 0,5 до 3,5 см. В 22 случаях в состав полипа, помимо ТЗА, входили тубуло-ворсинчатые аденомы (16 случаев) и гиперпластические полипы (6 случаев). В пяти случаях в материале ТЗА были выявлены очаги высокодифференцированной аденокарциномы. **Заключение.** ТЗА имеет характерные морфологические особенности с зубчатым экзофитным характером роста, цитоплазматической эозинофилией и наличием эктопических крипт. Из-за трудностей морфологической диагностики ТЗА в ряде случаев остаются недиагностированными. В то же время в виду повышенного злокачественного потенциала, ТЗА требуют особой настороженности со стороны патологов и клиницистов.

Ключевые слова: традиционная зубчатая аденома, зубчатые полипы, клинко-морфологические характеристики, малигнизация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В., Павлов П.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А., Маренич Н.С. Морфологические характеристики и диагностические критерии традиционной зубчатой аденомы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):6–14. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.MORPH.1>

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND DIAGNOSTIC CRITERIA OF TRADITIONAL SERRATED ADENOMA

A.S. Tertychnyy¹, N.V. Pachuashvili¹, P.V. Pavlov¹, A.P. Kiryukhin¹, A.A. Fedorenko¹, N.S. Marenich²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia
²Morozovskaya City Children's Clinical Hospital, Moscow Health Department, 1/9 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

Abstract. Traditional serrated adenomas (TSAs) are extremely rare polyps from the group of serrated polyps of the colon. TSAs is no more than 5 % of all colon polyps. A relatively small number of studies have been devoted to this histological variant, at the same time, some aspects of the morphological diagnosis of TSA still remain undisclosed. **Purpose:** to conduct a clinical and morphological analysis of cases of TSAs. **Materials and methods.** The study included 57 cases of TSAs diagnosed in the period from 2021 to 2023. In the cases detected during this period, the results of histological and endoscopic studies were analyzed. **Results.** The age of patients ranged from 44 to 78 years and averaged 61.7 years. The ratio of men and women is 1:1.8. Most TSAs were found in the rectum (n = 28) and sigmoid colon (n = 20). In 8 cases, the tumor was localized in the descending part and the splenic flexure of the colon. In 1 observation, a tumor was found in the cecum. The sizes of the polyps ranged from 0.5 cm to 3.5 cm. In 22 cases, the composition of the polyp included tubulovillous adenomas (16 cases) and hyperplastic polyps (6 cases) in addition to TSAs. In 5 cases, foci of highly differentiated adenocarcinoma were detected in the TSAs material. **Conclusion.** TSAs has characteristic morphological features with a serrated exophytic growth pattern, cytoplasmic eosinophilia and the presence of ectopic crypts. Due to the difficulties of morphological diagnosis, TSAs in some cases remains undiagnosed. At the same time, due to the increased malignant potential, TSAs requires special vigilance on the part of pathologists and clinicians.

Key words: traditional serrated adenoma, serrated polyps, clinical and morphological characteristics, malignancy.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V., Pavlov P.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A., Marenich N.S. Morphological characteristics and diagnostic criteria of traditional serrated adenoma. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):6–14. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.MORPH.1>

Введение

Традиционные зубчатые аденомы (ТЗА) являются крайне редко встречающимися полипами среди трёх типов зубчатых полипов толстой кишки, к которым также относятся сидячая зубчатая аденома/поражение (полип) (СЗА/П) и гиперпластический полип (ГП), составляя не более 5 % от всех полипов толстой кишки [1]. Однако текущая оценка, вероятно, будет меняться в связи с широким внедрением программы скрининга рака толстой кишки, совершенствованием эндоскопической техники и повышением осведомлённости о зубчатых полипах среди патологоанатомов. Поэтому разумно предвидеть, что ТЗА будет встречаться чаще.

В последние годы на материале ТЗА было проведено несколько исследований, подчеркивающих морфологические и молекулярные аспекты данных полипов, что привело к пониманию их патогенеза и диагностических критериев [2–4]. Однако, несмотря на это, вокруг некоторых морфологических особенностей ТЗА до сих пор остаётся неопределённость.

В отечественных работах данному гистологическому варианту полипов посвящено сравнительно небольшое количество исследований, в то же время некоторые продемонстрированные микрофотографии вызывают сомнения. В связи с этим мы решили на собственном текущем диагностическом материале обсудить некоторые из наиболее часто возникающих вопросов, связанных с ТЗА.

Материалы и методы

В исследование был включён текущий диагностический материал полипов толстой кишки за период с 2021 по 2023 год, а также был осуществлён поиск диагностированных за это время ТЗА в цифровой базе данных.

В обнаруженных за данный период случаях (n = 57) был проведён анализ результатов гистологического и эндоскопического исследований. Все случаи были повторно пересмотрены в цифровом формате. Сканы всех случаев были предварительно оцифрованы с помощью сканера гистологических препаратов Aperio TX2 («Leica Biosystems», Германия) и доступны в цифровом архиве Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского университета. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и описательной статистики в программе STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Результаты представляли в виде абсолютных чисел и процентов.

Результаты исследования

За период с января 2020 года по сентябрь 2023 года на текущем материале нами было диагностировано 57 случаев ТЗА. Среди всех удалённых за данный период полипов, имеющих опухолевую природу, ТЗА составили 5,4 %. Если судить о проценте от всех зубчатых полипов, к которым помимо СЗА/П относятся ГП, то он составил 6,7 %. В то же время среди всех классических тубулярных, тубуло-ворсинчатых (ТВА) и ворсинчатых аденом, ТЗА составили 8,2 %.

Возраст пациентов варьировал от 44 до 78 лет и составил в среднем 61,7 года. Соотношение между мужчинами и женщинами было 1:1,8 (21 пациент мужского пола и 36 женского пола).

Локализация полипов была следующей: большинство ТЗА были обнаружены в прямой (n = 28) и сигмовидной кишке (n = 20). В восьми случаях опухоль локализовалась в нисходящем отделе и селезеночном изгибе ободочной

кишки. В одном наблюдении опухоль была обнаружена в слепой кишке.

Размеры полипов варьировали от 0,5 до 3,5 см. В 22 случаях в состав удаленного полипа, помимо ТЗА, входили ТВА (16 случаев) и ГП (6 случаев). В 20 случаях с учётом крупных размеров полипа была выполнена эндоскопическая резекция опухоли с диссекцией в подслизистом слое. В пяти случаях в материале удалённого полипа были выявлены очаги высокодифференцированной аденокарциномы.

При макроскопической характеристике большинство полипов в нашем исследовании были экзофитными и характеризовались причудливой ворсинчатой поверхностью (рис. 1).

При гистологическом исследовании характерными морфологическими характеристиками ТЗА явились причудливая, трудно описываемая форма поверхности полипов с наличием булавовидных утолщений на концах пальцевидных выпячиваний или отростчатая ворсинчатая форма последних, которая макроскопически описывается как «нитевидная»/червеобразная (рис. 2, 3). Помимо необычной формы образований к диагностическим критериям ТЗА относятся зубчатые очертания желёз (рис. 4). Эпителий, выстилающий железы с зубчатыми очертаниями, содержит удлинённые, палочковидные ядра с равномерно распределённым глыбчатым хроматином и небольшие едва заметные ядрышки (от одного до двух). Примерно в половине случаев отмечались ровные контуры ядерной мембраны, а иногда и продольные ядерные бороздки.

Цитоплазматическая эозинофилия является характерным признаком и может быть оценена даже при малом увеличении микроскопа. Часто отмечается чёткий переход между клетками с эозинофильной цитоплазмой и непоражённой слизистой оболочкой. Во многих случаях можно обнаружить щеточную кайму.

Рассматриваемые в ТЗА просветы желёз уникальны среди других зубчатых полипов. Они описываются как глубокие расщелины, углубления и щелевидные пространства, образованные широкими участками, которые выступают в просвет железы. В зависимости от плоскости среза некоторые из этих участков могут быть более заострёнными, а не уплощёнными. Эти характеристики вместе с присутствием цитоплазматической эозинофилии и наличием щёточной каймы очень напоминают слизистую оболочку тонкой кишки и, в частности, латеральные поверхности ворсин.

Эктопические крипты (ЭК) – характерные поражения, которые расположены на базальной мембране слизистой оболочки и не достигают мышечной пластинки слизистой (другими словами это «абортивные» или «неполные» крипты) (рис. 5). Иногда ЭК могут возникать у основания или на поверхности полипа.

Из особых вариантов, которые мы обнаружили в нашей серии случаев, можно выделить вариант с высоким содержанием бокаловидных клеток (рис. 6), который встретился нам в пяти наблюдениях. В данных случаях диагностика ТЗА может быть затруднена, так как другие морфологические критерии, такие как эозинофилия цитоплазмы, могут либо совсем отсутствовать, либо присутствовать лишь на отдельных участках и требуют тщательного поиска. ЭК могут быть не столь очевидны и принимать так называемые открытые формы.

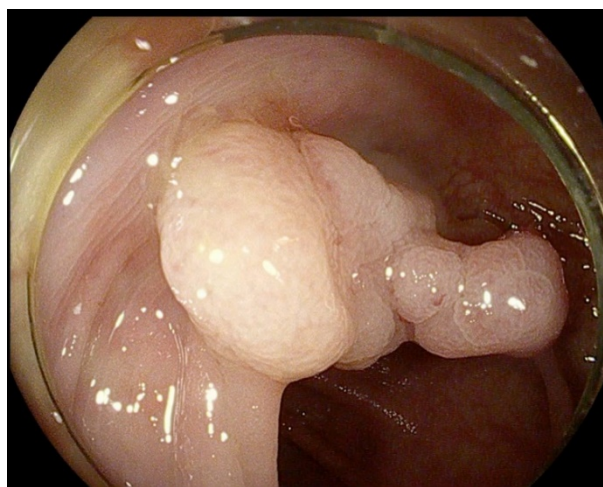


Рисунок 1. ТЗА прямой кишки. Эндоскопическая характеристика опухоли. Эндофото

Figure 1. Traditional dentate adenoma of the rectum. Endoscopic characterization of the tumor. Endophoto

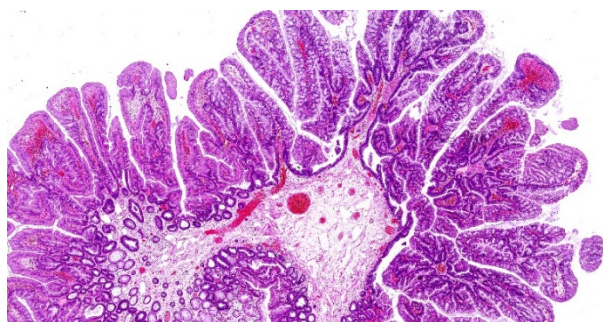


Рисунок 2. ТЗА прямой кишки. Причудливая, трудно описываемая форма поверхности полипов с наличием булавовидных утолщений на концах пальцевидных выпячиваний. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×60

Figure 2. Traditional dentate adenoma of the rectum. Bizarre, difficult to describe surface shape of polyps with the presence of club-shaped thickenings at the ends of finger-like bulges. Hematoxylin and eosin staining. Eq. ×60

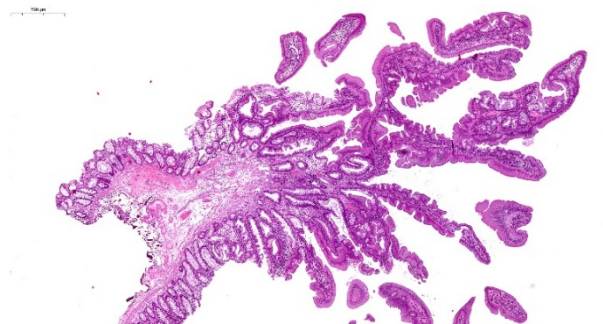


Рисунок 3. ТЗА сигмовидной кишки. Отростчатый ворсинчатый вариант полипа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×60

Figure 3. Conventional dentate adenoma of the sigmoid colon. Branched villous variant of the polyp. Hematoxylin and eosin staining. Eosin hematoxylin and eosin. Eq. ×60

Диагностика дисплазии в ТЗА – вопрос достаточно спорный. Не всегда можно с уверенностью сказать имеет ли место дисплазия или это участки классической ТВА, в состав которой входит ТЗА (рис. 7, 8). Чаще такой переход достаточно чёткий и представлен очагом с выраженными диспластическими изменениями с криброзными структурами (рис. 9) и, возможно, с наличием очагов инвазивного роста и переходом в аденокарциному (рис. 10).

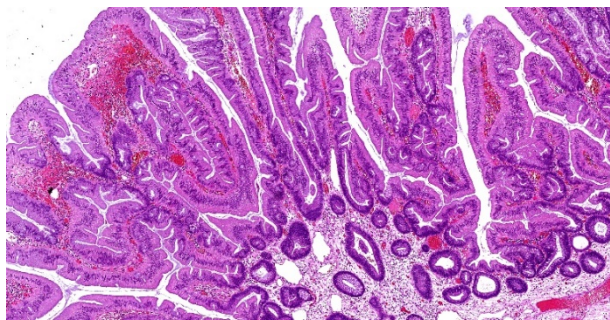


Рисунок 4. ТЗА прямой кишки. Диагностические зубчатые очертания желез в полипе. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Figure 4. Traditional dentate adenoma of the rectum. Diagnostic serrated outlines of the glands in the polyp. Hematoxylin and eosin staining. Eq. $\times 100$

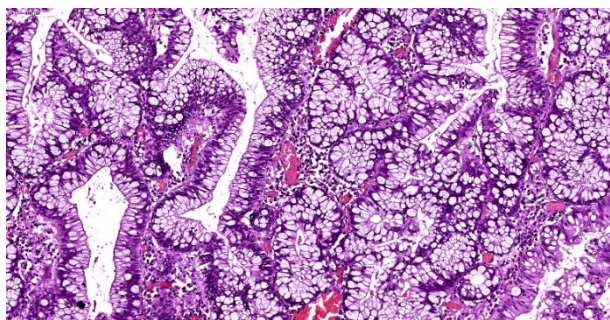


Рисунок 6. ТЗА прямой кишки. Вариант с высоким содержанием бокаловидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Figure 6. Traditional dentate adenoma of the rectum. Variant with high content of goblet cells. Hematoxylin and eosin staining. Eq. $\times 200$

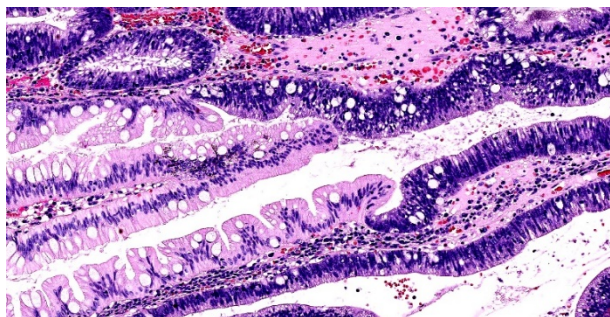


Рисунок 8. ТЗА прямой кишки. Участки аденоматозной дисплазии с участками эозинофилии эпителия и эктопическими криптами открытого типа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Figure 8. Traditional dentate adenoma of the rectum. Areas of adenomatous dysplasia with areas of epithelial eosinophilia and ectopic crypts of open type. Hematoxylin and eosin staining. Eq. $\times 200$

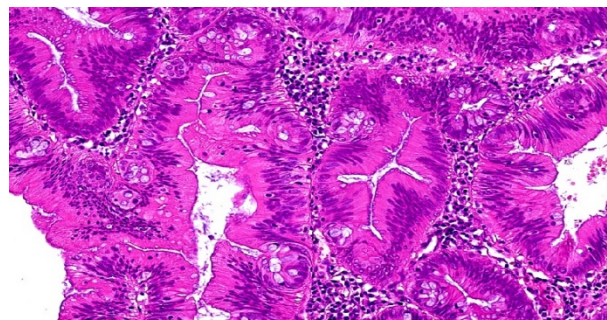


Рисунок 5. ТЗА прямой кишки. Уникальные зубчатые очертания желез с эозинофилией цитоплазмы и образованием эктопических крипт – диагностическая триада ТЗА. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Figure 5. Traditional dentate adenoma of the rectum. Unique serrated outlines of glands with eosinophilia of cytoplasm and formation of ectopic crypts – diagnostic triad of TZA. Hematoxylin and eosin staining. Eq. $\times 200$

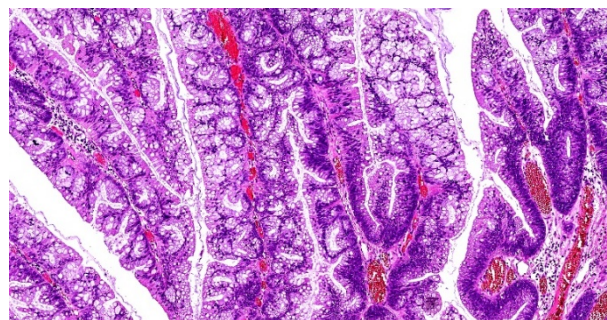


Рисунок 7. ТЗА прямой кишки. Участки аденоматозной дисплазии в составе ТЗА с высоким содержанием бокаловидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 150$

Figure 7. Conventional dentate adenoma of the rectum. Areas of adenomatous dysplasia within adenoma with high content of goblet cells. Hematoxylin and eosin staining. Eq. $\times 150$

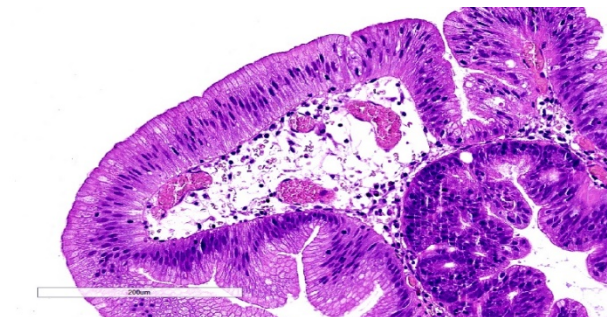


Рисунок 9. ТЗА прямой кишки. Участок эозинофилии покровного эпителия и очаг тяжёлой аденоматозной дисплазии криброзного строения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Figure 9. Traditional dentate adenoma of the rectum. An area of eosinophilia of the covering epithelium and a focus of severe adenomatous dysplasia of cribriform structure. Hematoxylin and eosin staining. Eq. $\times 200$

В нашем исследовании в 22 (38,6 %) из 57 случаев ТЗА имели дополнительные гистологические признаки другого полипа. Самым распространённым вариантом полипов, сочетающимся с ТЗА, были тубулярные/тубуло-ворсинчатые аденомы (16 случаев) и ГП (6 случаев). Тубулярные/тубуло-ворсинчатые аденомы и ГП находились рядом (рис. 11) или были включены в структуру ТЗА (рис. 12). Отдельного внимания заслуживает случай сочетания ТЗА и нейроэндокринной опухоли у пациента Р., 56 лет. Опухоль локализовалась в прямой кишке и помимо желез

с зубчатыми очертаниями содержала солидные гнёзда опухоли, представленной мономорфными клетками с округлыми ядрами. При иммуногистохимическом исследовании клетки солидного компонента демонстрировали диффузную позитивную экспрессию нейроэндокринных маркеров Хромогранина А и Синаптофизина, а индекс пролиферативной активности по Ki67 составил 40 %. Согласно полученным данным опухоль была отнесена к НЭО G3 (рис. 13, 14).

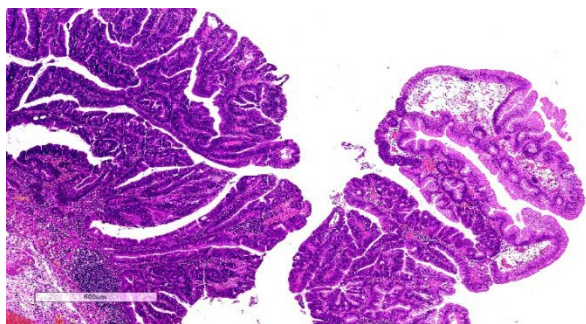


Рисунок 10. ТЗА прямой кишки. Полип с участками тяжёлой дисплазии и переходом в высокодифференцированную аденокарциному. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 60$

Figure 10. Conventional dentate adenoma of the rectum. Polyp with areas of severe dysplasia and transition to highly differentiated adenocarcinoma. Hematoxylin and eosin staining. Eq. $\times 60$.

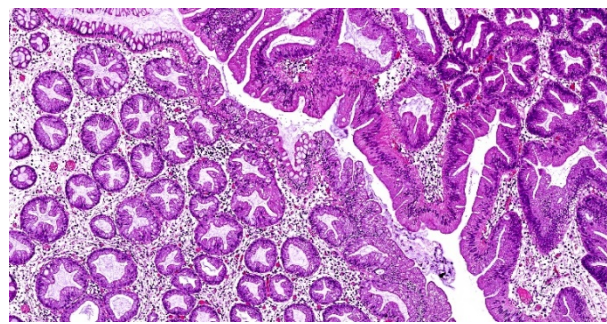


Рисунок 11. ТЗА прямой кишки. Сочетание рядом расположенных участков ТЗА и гиперпластического полипа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 150$

Figure 11. Conventional dentate adenoma of the rectum. Combination of adjacent areas of adenoma and hyperplastic polyp. Hematoxylin and eosin staining. Eq. $\times 150$

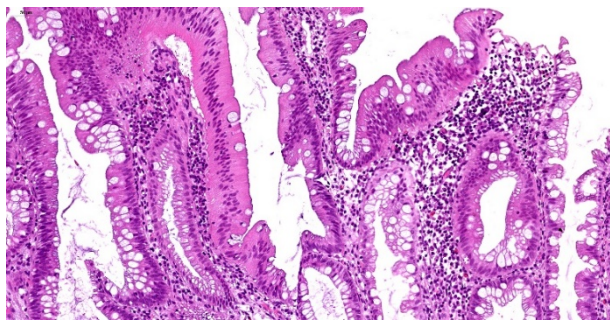


Рисунок 12. ТЗА сигмовидной кишки. Участки ТЗА и участки гиперпластического полипа, в составе одного полипа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 150$

Figure 12. Conventional dentate adenoma of the sigmoid colon. Areas of adenoma and areas of hyperplastic polyp, as part of a single polyp. Hematoxylin and eosin staining. Eosin hematoxylin and hematoxylin $\times 150$

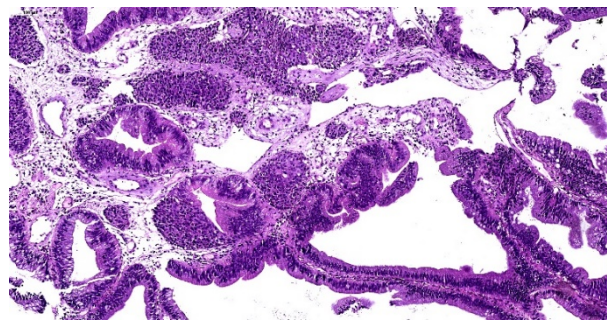


Рисунок 13. ТЗА прямой кишки. Сочетание ТЗА и очагов высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G3. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 150$

Figure 13. Traditional dentate adenoma of the rectum. Combination of adenoma and foci of highly differentiated G3 neuroendocrine tumor. Hematoxylin and eosin staining. Eq. $\times 150$

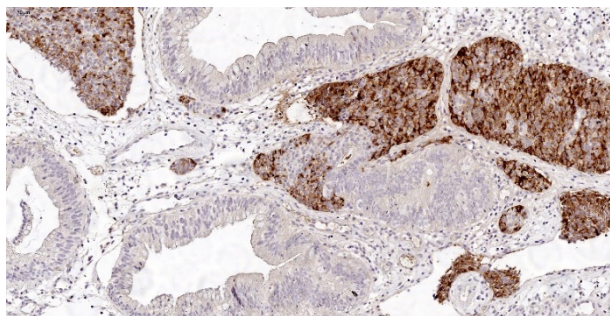


Рисунок 14. ТЗА прямой кишки. Позитивное окрашивание цитоплазмы клеток нейроэндокринного компонента опухоли в ИГХ реакции с антителом к Synaptophysin. Ув. $\times 150$

Figure 14. Conventional dentate adenoma of the rectum. Positive staining of the cytoplasm of cells of the neuroendocrine component of the tumor in the IHC reaction with antibody to Synaptophysin. Eq. $\times 150$

Обсуждение

В отличие от СЗА/П и ГП, которые являются сидячими, ТЗА являются выступающими экзофитными ворсинчатыми и зубчатыми [5]. Возможно, название экзофитный эозинофильный зубчатый полип/аденома было бы более наглядным и охватывало бы большинство ТЗА, однако редкие морфологические варианты ТЗА могут быть не экзофитными и не эозинофильными. И хотя термин «традиционная зубчатая аденома» описывает только одну из морфологических особенностей (зубчатые просветы желёз), в настоящее время он уже укоренился в литературе, и большинство патологов осведомлены о нём, и поэтому, по-видимому, термин таким и останется. Термин основан на первоначальном описании Longacre и Fenoglio-Preiser, которые описали в сущности, обычную аденому с зубчатыми очертаниями желёз [6]. Основные признаки, напоминающие и перекрывающиеся с традиционной аденомой, включали характерные удлинённые палочковидные гиперхромные ядра. В название полипа было введено слово «традиционная», чтобы выделить эти полипы и избежать путаницы с СЗА/П, при этом делая акцент на исходную «традиционную» сущность «зубчатой аденомы» [7, 8].

Как и в большинстве полипов, существуют структурные и цитологические характеристики, которые формируют гистологические особенности ТЗА. Как продемонстрировали результаты нашего исследования, подавляющее большинство ТЗА являются экзофитными, тубуло-ворсинчатыми и ворсинчатыми полипами. В сочетании с характером роста, существуют диагностические цитологические/гистологические характеристики: эозинофильная цитоплазма клеток, зубчатый просвет желёз, наличие эктопических крипт.

ЭК долгое время рассматривались как ключевой диагностический признак ТЗА, но теперь хорошо известно, что ЭК не встречаются во всех ТЗА (от 62 до 79,4 % согласно данным Bettington с соавт.) [4]. ЭК были обнаружены в 94 % ТЗА более 10 мм и в 78 % менее 10 мм. ЭК также обнаруживаются в обычных ТВА, и были обнаружены в 34 % случаев тубулярных аденом [9, 10]. ЭК не были описаны при СЗА/П или ГП. Таким образом, ЭК, хотя и не являются исключительным признаком ТЗА, гораздо более многочисленны и чаще всего встречаются в ТЗА по сравнению с ТВА. Предложено выделять ТЗА с типичными ЭК (которые обозначаются как закрытые) и ТЗА с так называемыми открытыми криптами.

Из трёх ключевых гистологических особенностей: цитоплазматической эозинофилии, зазубренности просвета желёз и ЭК, оказывается, что только характерный вариант зубчатых очертаний желёз уникален для ТЗА и не наблюдается в других вариантах полипов. Таким образом, это будет хорошо воспроизводимая и повторяющаяся особенность типичных ТЗА и её гистологических вариантов. Поэтому, если необходимо установить минимальные критерии, то характерная картина зазубренности может рассматриваться как наиболее отличительная особенность ТЗА.

Однако крайне редко встречается ТЗА без присутствующих по меньшей мере двух из трёх вышеупомянутых гистологических критериев. Разумно сказать, что ни один гистологический признак не определяет диагноз, и обычно

это комплексная оценка сочетания гистологических признаков, которые и формируют окончательный диагноз ТЗА.

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных особенностей ТЗА, считается, что они возникают тремя взаимоисключающими молекулярными путями. Первый механизм заключается в мутации BRAF и метилировании островков CpG (CIMP), что приводит к фенотипу с высоким уровнем CIMP (CIMP-H). Данные ТЗА, как правило, правосторонние, могут быть связаны с предшественником микровезикулярного ГП или СЗА/П. Кроме того, они также могут иметь мутации RNF43 и приводить к колоректальному раку (КРР) с высокой микросателлитной нестабильностью (MSS-H). Второй путь опосредован мутациями KRAS и приводит к развитию ТЗА, которые имеют фенотип с низким уровнем CIMP (CIMP-L). Данные ТЗА обычно расположены в левой половине толстой кишки, не связаны с предшественниками зубчатых полипов, но также приводят к развитию MSS-H КРР. Также могут наблюдаться RSP03, RNF43 и p53 мутации вместе с aberrантной ядерной локализацией β-катенина. Поскольку ТЗА обычно обнаруживаются в дистальном, а не в проксимальном отделе толстой кишки, мутации KRAS более распространены, чем мутации BRAF. Третий путь, приводящий к развитию сравнительно небольшого числа ТЗА, относится как к BRAF, так и к KRAS дикого типа и возникает в результате пока ещё неизвестных молекулярных событий [2].

В исследованиях сообщается, что мутации BRAF или KRAS отмечаются в подавляющем большинстве ТЗА (> 80 %) [11], при этом мутации BRAF и KRAS являются взаимоисключающими и наблюдаются в 22–42 % и 48–67 % ТЗА соответственно [9–13].

Мутации KRAS происходят преимущественно в кодоне 12 и реже в кодоне 13, наиболее распространёнными мутациями являются G12D, G12V и G13D, которые встречаются в 28 % случаев ТЗА [14, 15]. Что касается BRAF, наиболее частой мутацией является V600E, которая обнаруживается в 60–76 % случаев ТЗА. И хотя ТЗА с мутациями BRAF и KRAS различны на молекулярном уровне, данные поражения имеют одинаковую морфологию [16].

На сегодняшний день известны классическая типичная ТЗА и три дополнительных её варианта: плоские, нитевидные и богатые муцинами.

Описание плоского варианта ТЗА приписывается Bettington и соавт., предположившим, что высота плоской ТЗА не должна более чем в два раза превышать высоту рядом расположенной нормальной слизистой оболочки, а также, что данный вариант ТЗА не имеет заметных ворсинчатых выпячиваний. Используя эти критерии, при анализе 200 образцов ТЗА авторы обнаружили, что в 38 % случаев они соответствуют критериям плоской ТЗА. С точки зрения общего числа, плоские ТЗА встречались одинаково часто между правыми и левыми отделами толстой кишки; плоские ТЗА составляли большую часть из всех правосторонних ТЗА в этой работе (37 из 59 правосторонних ТЗА были плоскими). Авторы также отметили, что плоские ТЗА возникли внутри или были смешаны с СЗА/П. Примерно 25 % плоских ТЗА в данном исследовании не содержали ЭК. Кроме того, плоские ТЗА чаще

имели мутации гена BRAF, чем KRAS. Авторы пришли к выводу, что плоская морфология зависела от локализации, а не являлась обусловленной какой-либо неотъемлемой чертой ТЗА. Помимо «плоской» формы роста цитологические характеристики были похожи на классические ТЗА [3].

Отростчатый ворсинчатый вариант ТЗА. Данный необычный вариант был впервые описан в 2007 году Yantiss с соавт. как отдельный вариант ТВА, «нитевидная зубчатая аденома». Нитевидный вариант ТЗА состоит из более длинных ворсинчатых отростков, чем классическая ТЗА или обычная ТВА. Ворсинчатые отростки характеризуются стромальным отёком, который приводит к утолщению на концах отростков, которые приобретают вид барабанных палочек. Выстилающие эти отростки клетки столбчатые, содержащие эозинофильную цитоплазму с примесью бокаловидных клеток, отмечается зубчатый рисунок типичной ТЗА. Как правило, они больше, чем типичные ТЗА. Кроме того, некоторые из этих полипов сочетались с ГП и СЗА/П. В исходной статье Yantiss ЭК в этих полипах не упоминались [17]. В более позднем описании этого нитевидного варианта ТЗА, ЭК снова не упоминаются, но судя по приводимым микрофотографиям имели место. Нитевидный вариант молекулярно-генетически похож на обычный вариант ТЗА, хотя авторы отмечали, что случаи в их серии реже демонстрировали метилирование MLH1 [18].

Типичный вариант ТЗА представляет собой экзофитный ворсинчатый полип, отличающийся от нитевидного варианта отсутствием избыточной ворсинчатости и отсутствием утолщений в концевых отделах, и это, по-видимому, является единственным критериями их разделения. Очень маловероятно, что существует какая-либо биологическая разница в поведении между нитевидным вариантом и типичным вариантом ТЗА, хотя На постулировал, что нитевидный вариант менее агрессивный [18].

Богатый муцином вариант ТЗА содержит больше бокаловидных клеток или богатых муцинами столбчатых клеток (на которые приходится не менее 50 % составляющих клеток), чередующихся с меньшим количеством эозинофильных клеток. Архитектурно и даже биологически (на данный момент) этот вариант ничем не отличается от классического ТЗА и, возможно, это всего лишь гистологическая особенность типичной ТЗА. Дополнительной особенностью можно считать меньшее количество ЭК [19].

Дисплазия и тип дисплазии, вероятно, являются наиболее противоречивыми аспектами ТЗА. По историческим причинам, основанным на оригинальном описании Longacre и Fenoglio-Preiser, ТЗА являются безусловно диспластическими, демонстрирующими типичную аденоматозную дисплазию, которая имеет место в тубулярных и ТВА [6]. Однако эта парадигма была поставлена под сомнение Bettington с соавторами в их подробном анализе 200 случаев ТЗА. Они на основании трёх характеристик пришли к выводу, что ТЗА изначально не являются диспластическими: 1) цитологические характеристики ТЗА не демонстрируют явной атипии; 2) митозы встречаются редко или отсутствуют, и имеет место низкая пролиферативная активность по индексу Ki-67; 3) дополнительные иммуногистохимические реакции с β -catenin и p53 были отрицательными, в то время как p16 был сохранён [4].

Если согласиться с такими взглядами, то следует признать, что большинство ТЗА на начальных стадиях лишены цитологической атипии в виде митозов, наличия гиперхромных напластовывающихся ядер с плеоморфизмом, потерей полярности, формированием псевдостратификации, и отсутствуют архитектурные особенности дисплазии: скопление желёз, тесное их расположение или криброзные структуры.

Следует отметить, что изначально во всех вариантах зубчатых полипов были выделены две формы дисплазии. Первой и общепризнанной является аденоматозная дисплазия, которая присутствует в обычных тубулярных и ТВА. Эта форма дисплазии характеризуется комплексом цитологических и архитектурных признаков, упомянутых выше, и она подразделяется, в свою очередь, на дисплазию низкой и высокой степени [3]. Есть четыре основных исследования ТЗА, в которых была проведена оценка аденоматозной дисплазии. В исследовании, проведенном Kim с соавт., дисплазия была обнаружена в 23 (21,5 %) из 107 случаев ТЗА [9]. Bettington с соавт. обнаружили дисплазию в 38 (19 %) из 200 случаев длительно существующих ТЗА [4]. Данная группа включала случаи явной дисплазии и/или карциномы в пределах ТЗА. В серии, описанной Tsai с соавт., 25 (42 %) из 60 случаев ТЗА были диспластическими [13], в то время как Wiland с соавт. отмечали дисплазию в 16 (29 %) из 55 случаев, 14 из этих 16 случаев демонстрировали дисплазию низкой степени [10].

Оценка аденоматозной дисплазии в ТЗА может быть затруднена наличием смешанных ТЗА и обычных аденом, но если эти смешанные варианты исключены, приблизительно 20–30 % классических ТЗА должны содержать области аденоматозной дисплазии, обычно низкой степени.

Второй, возможно, более спорной и менее признанной формой дисплазии, связанной с зубчатыми полипами, включая ТЗА, является так называемая зубчатая дисплазия [20].

Эта форма дисплазии не получила большой поддержки в среде патологов, даже несмотря на тот факт, что Lazarus R. с соавт. [21], а затем Goldstein N.S. с соавт. [22] подробно описали её цитологические признаки более десяти лет назад. Считается, что большая часть зубчатых полипов (СЗА/П, ГП и ТЗА) объединены зубчатой дисплазией и зубчатым молекулярным путём канцерогенеза. Всё больше данных свидетельствует в пользу молекулярного перехода от микровезикулярного варианта ГП к СЗА/П, к ТЗА и зубчатой аденокарциноме, эта последовательность подкрепляется зубчатым молекулярным путём. Цитологические признаки, описанные Lazarus с соавт., для зубчатой дисплазии потенциально можно увидеть во всех вариантах зубчатых полипов в зависимости от доминирующей мутации в этом конкретном полипе [21]. Мутации BRAF способны инициировать зубчатый путь и, следовательно, зубчатую дисплазию. Зубчатая дисплазия оценивалась как лёгкая, умеренная и тяжёлая на основе цитологических и архитектурных критериев [20]. Цитологические признаки менялись по ходу крипт, нарастая к середине крипты, а затем и к поверхности. Ядерные особенности зубчатой дисплазии, предложенные Lazarus R. с соавт.,

включали: увеличение, изменение размера и формы, стратификацию и потерю полярности клеток. Goldstein с соавт. уточнили эти критерии и предложили объединение лёгкой и умеренной дисплазии в дисплазию низкой степени зубчатой дисплазии, а также добавили следующие характеристики: выстилающие клетки были от кубических до коротких столбчатых, ядра были круглыми до овальных, картина ядерного хроматина была везикулярной и просветлённой, обнаруживалось хорошо выраженное крупное ядрышко и уменьшенное количество эозинофильной цитоплазмы. Что касается митотической активности, то она отмечалась в средних и верхних отделах крипт, а не ограничивалась нормальным пролиферативным отделом в основании крипт [22]. Описанные цитологические особенности в случаях, когда они были хорошо выражены, сочетались со структурными нарушениями.

Структурные изменения нарастают с развитием и прогрессией зубчатого пути: увеличение зазубренности просвета, почкование, ветвление, скученность и слияние желёз, ворсинчатость поверхности (крайним примером этого является экзофитность ТЗА). Архитектурная сложность возрастает от простого ГП к СЗА/П (который в первую очередь определяется его архитектурными особенностями) и, в конечном итоге, в ТЗА.

Хотя термин «дисплазия» был добавлен к этому спектру изменений, существует четкая связь с «дисматурацией» или аномальный процесс пролиферации и созревания [23]. Процесс дисматурации подтверждается наличием «незрелых» или дистрофических бокаловидных клеток, особенно в ГП и СЗА/П. Эти клетки имеют цитоплазматические вакуоли муцина и большие, круглые ядра, ориентированные в просвет, часто с чётким ядрышком. Другими словами, эти дистрофические бокаловидные клетки имеют перевернутый рисунок: вместо апикальных вакуолей муцина и базальных ядер они характеризуются базальным муцином и апикальным расположением ядер. Кроме того, эти дистрофические бокаловидные клетки распределены нерегулярно и асимметрично вдоль крипты, отражая процесс нарушенного созревания, присущий зубчатой дисплазии.

Специфично для ТЗА, меньшая пропорция проявляет зубчатую дисплазию по сравнению с аденоматозной дисплазией (точные случаи неизвестны), в то время как у пациентов с аденоматозной дисплазией имеет место мутация KRAS, которая, как уже было сказано, не связана с предшественником или предшественниками ГП или СЗА/П [2].

Биологическая значимость низкой степени зубчатой дисплазии на сегодняшний день недостаточно понятна и, учитывая этот факт, данная информация не должна отражаться в заключении. Зубчатая дисплазия высокой степени хорошо узнаваема гистологически из-за крайней выраженности цитологической и архитектурной атипии и должна быть обязательно отражена в заключении.

Необходимо признать, что зубчатая дисплазия высокой степени является результатом наличия мутации гена BRAF, что, в конечном счёте, приводит к развитию аденокарциномы через ускоренный зубчатый молекулярный путь, из-за чего полипы имеют высокую вероятность агрессивного ускоренного развития аденокарциномы [2]. Именно поэтому данные полипы и пациенты требуют особого ведения.

Поскольку обычная аденоматозная дисплазия встречается чаще, чем зубчатая дисплазия в СЗА/П и ТЗА, эта форма дисплазии (слабая или тяжёлая), если она присутствует, должна быть отражена в заключении. В настоящее время по умолчанию предполагается, что дисплазия, обнаруженная в зубчатых полипах, является аденоматозной, а не зубчатой.

Заключение

ТЗА представляет собой уникальный полип, который попадает в группу зубчатых полипов. Она имеет сочетание характерных морфологических особенностей с зубчатым экзофитным характером роста, цитоплазматической эозинофилией и наличием эктопических крипт. Выделены следующие морфологические варианты ТЗА: плоские, нитевидные и богатые муцинами. Выделение данных вариантов не проясняет, а скорее запутывает ситуацию и затрудняет диагностику. Некоторые критерии весьма противоречивы или даже не вписываются в классические признаки ТЗА. Не все ТЗА могут содержать участки аденоматозной дисплазии. Терминология, используемая в обозначении ТЗА, и её перевод на русский язык также добавляют трудностей в понимании проблемы ТЗА. Следует подчеркнуть, что сочетание разных вариантов ТЗА у одного пациента, а также сочетание ТЗА с другими вариантами полипов является важным признаком всех ТЗА. ТЗА представляют опасность в плане возможной малигнизации. В этом отношении показательно, что у пяти из наших пациентов имело место сочетание ТЗА с аденокарциномой.

Литература [References]

- 1 Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- 2 McCarthy A.J., Serra S., Chetty R. Traditional serrated adenoma: an overview of pathology and emphasis on molecular pathogenesis. *BMJ Open Gastroenterol* 2019;6(1):e000317. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000317>
- 3 Bettington M.L., Chetty R. Traditional serrated adenoma: an update. *Hum Pathol* 2015;46(7):933–938. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.04.002>
- 4 Bettington M.L., Walker N.I., Rosty C., Brown I.S., Clouston A.D., McKeone D.M. et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol*. 2015;28(3):414–427. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.122>
- 5 Torlakovic E.E., Gomez J.D., Driman D.K., Parfitt J.R., Wang C., Benerjee T., et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol*. 2008;32:21–29. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31815f7f002>
- 6 Longacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:524–537. <https://doi.org/10.1097/0000478-199006000-00003>
- 7 Rex D.K., Ahnen D.J., Baron J.A., Batts K.P., Burke C.A., Burt R.W., et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107:1315–329. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.161>
- 8 Rau T.T., Agaimy A., Gehoff A., Geppert C., Jung K., Knobloch K., et al. Defined morphological criteria allow reliable diagnosis of colorectal serrated polyps and predict polyp genetics. *Virchows Arch*. 2014;464:663–672. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1569-7>

- 9 Kim M.J., Lee E.J., Suh J.P., Chun S.M., Jang S.J., Kim D.S., et al. Traditional serrated adenoma of the colorectum: clinicopathologic implications and endoscopic findings of the precursor lesions. *Am J Clin Pathol.* 2013;140:898–911. <https://doi.org/10.1309/AJCPDJC9VC5KTYUS>
- 10 Willand H.O., Shadrach B., Allende D., Carver P., Goldblum J.R., Liu X., et al. Morphologic and molecular characterization of traditional serrated adenomas of the distal colon and rectum. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1–7. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000253>
- 11 Rau T.T., Atreya R., Aust D., Baretton G., Eck M., Erlenbach-Wünsch K., et al. Inflammatory response in serrated precursor lesions of the colon classified according to who entities, clinical parameters and phenotype-genotype correlation. *J Pathol.* 2016;2:113–124. <https://doi.org/10.1002/cjp2.41>
- 12 Kim K.M., Lee E.J., Kim Y.H., Chang D.K., Odze R.D. Kras mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1–75. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181d40cb2>
- 13 Tsai J.H., Liao J.Y., Lin Y.L., Lin L.I., Cheng Y.C., Cheng M.L., et al. Traditional serrated adenoma has two pathways of neoplastic progression that are distinct from the sessile serrated pathway of colorectal carcinogenesis. *Mod Pathol.* 2014;27:1375–1385. <https://doi.org/10.1038/mod-pathol.2014.35>
- 14 Toyota M., Ahuja N., Ohe-Toyota M., Herman J.G., Baylin S.B., Issa J.P., et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:8681–8686. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.15.8681>
- 15 Spring K.J., Zhao Z.Z., Karamatic R., Walsh M.D., Whitehall V.L., Pike T., et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology.* 2006;131:1400–1407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.08.038>
- 16 Yang S., Farraye F.A., Mack C., Posnik O., O'Brien M.J. Braf and KRAS mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1452–1459. <https://doi.org/10.1097/O1.pas.0000141404.56839.6a>
- 17 Yantiss R.K., Oh K.Y., Chen Y.T., Redston M., Odze R.D. Filiform serrated adenomas: A clinicopathologic and immunophenotypic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1238–1245. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31802d74c0>
- 18 Ha S.Y., Lee S.M., Lee E.J., Kang S.Y., Jang K.T., Park C.K., et al. Filiform serrated adenoma is an unusual, less aggressive variant of traditional serrated adenoma. *Pathology.* 2012;44:18–23. <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e32834d7bbf>
- 19 Sacco M., De Palma F.D.E., Guadagno E., Giglio M.C., Peltrini R., Marra E., et al. Serrated lesions of the colon and rectum: Emergent epidemiological data and molecular pathways. *Open Med (Wars).* 2020;15(1):1087–1095. <https://doi.org/10.1515/med-2020-0226>
- 20 Chetty R. Dysplasia in traditional serrated adenoma. *Ann Diagn Pathol.* 2019;42:75–77. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.06.004>
- 21 Lazarus R., Junttila O.E., Karttunen T.J., Mäkinen M.J. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:349–359. <https://doi.org/10.1309/VBAG-V3BR-96N2-EQTR>
- 22 Goldstein N.S. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:132–145.
- 23 Torlakovic E.E., Gomez J.D., Driman D.K., Parfitt J.R., Wang C., Benerjee T., et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol.* 2008;32:21–29. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318157f002>

Авторская справка

Тертычный Александр Семенович

Д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Института клинической морфологии и цифровой патологии.

ORCID 0000-0001-5635-6100; atertychnyy@yandex.ru

Вклад автора: анализ полученных данных, написание текста.

Пачуашвили Нано Владимировна

Ординатор Института клинической морфологии и цифровой патологии. ORCID 0000-0002-8136-0117; npachuashvili@bk.ru

Вклад автора: сбор и обработка материала, редактирование текста.

Павлов Павел Владимирович

Канд. мед. наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2.

ORCID 0000-0002-4391-5441; pvpavlov@yandex.ru

Вклад автора: сбор и обработка материала, редактирование текста.

Кирюхин Андрей Павлович

Врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2.

ORCID 0000-0001-5685-8784; andresteam@mail.ru

Вклад автора: сбор и обработка материала, редактирование текста.

Федоренко Александр Алексеевич

Врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2.

ORCID 0000-0002-1792-5638; shyra10@mail.ru

Вклад автора: сбор и обработка материала, редактирование текста.

Маренич Наталья Сергеевна

Канд. мед. наук, врач-эндоскопист отделения эндоскопии.

ORCID 0000-0002-4391-9776; nataliamarenich@mail.ru

Вклад автора: сбор и обработка материала, редактирование текста.

Author's reference

Aleksandr S. Tertychnyy

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Electron Microscopy and Immunohistochemistry of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology.

ORCID 0000-0001-5635-6100; atertychnyy@yandex.ru

Author's contribution: analysis of the data obtained, writing the text.

Nano V. Pachuashvili

Resident of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology.

ORCID 0000-0002-8136-0117; npachuashvili@bk.ru

Author's contribution: collection and processing of material, text editing.

Pavel V. Pavlov

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy of the University Clinical Hospital No. 2.

ORCID 0000-0002-4391-5441; pvpavlov@yandex.ru

Author's contribution: collection and processing of material, text editing.

Andrey P. Kiryukhin

Endoscopist of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy of the University Clinical Hospital No. 2.

ORCID 0000-0001-5685-8784; andresteam@mail.ru

Author's contribution: collection and processing of material, text editing.

Alexandr A. Fedorenko

Endoscopist of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy of the University Clinical Hospital No. 2.

ORCID 0000-0002-1792-5638; shyra10@mail.ru

Author's contribution: collection and processing of material, text editing.

Natal'ya S. Marenich

Cand. Sci. (Med.), endoscopist of the Department of Endoscopy.

ORCID 0000-0002-4391-9776; nataliamarenich@mail.ru

Author's contribution: collection and processing of material, text editing.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.MORPH.2>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.345-006.5-091.8

КОНЦЕПЦИЯ «СТЕПЕНЬ-СТАДИЯ» В МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО КОЛИТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

А.С. Тертычный¹, Х.М. Ахриева², Н.В. Пачуашвили^{1,3}, Л.С. Урусова³

¹Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, Россия, 119991

²Ингушский государственный университет, пр-кт И.Б. Зязикова, д. 7, Магас, Республика Ингушетия, Россия, 386001

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва, Россия, 117292

Резюме. *Цель:* предложить новый подход в морфологической диагностике колитов при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) с использованием категорий «степень» и «стадия» для объективизации диагноза «хронический колит» и улучшения качества биопсийной диагностики. *Материалы и методы.* В исследование было включено 100 случаев воспалительных заболеваний кишечника, диагностированных за период с 2017 по 2021 год (70 случаев язвенного колита и 30 случаев болезни Крона). Возраст пациентов варьировал от 19 до 53 лет. Во всех случаях диагноз был установлен на основании комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики. У всех пациентов при проведении колоноскопии были получены множественные биоптаты. Обработка материала биопсий проводилась по общепринятой методике. Для оценки плазматических клеток дополнительно было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к CD138 (синдекан-1) (Dako RTU). *Результаты.* В ходе исследования была проведена градация морфологических критериев, которые являются определяющими в постановке диагноза «хронический колит» у больных ВЗК. Пересмотрена и заново сформулирована концепция хронического колита как процесса, характеризующегося степенью выраженности и стадией хронического воспаления. Были выделены и градируются критерии структурных нарушений (стадия колита от 0 до 3) и критерии степени выраженности хронического воспалительного инфильтрата (степень колита от 0 до 3). Дополнительно была проведена попытка объективизации выбранных критериев с помощью ИГХ исследования с использованием антител к плазматическим клеткам CD138 (синдекан-1). На материале колонобиопсий была проведена апробация предложенного подхода «степень-стадия» в группе колитов у пациентов с ВЗК, которая показала возможность ее практического применения. *Заключение.* Предложенная концепция сможет повысить качество биопсийной диагностики и избежать неоправданного использования термина «хронический колит» без последующей детализации и, соответственно, существующего на данный момент его частого неоправданного использования, которое, по мнению некоторых исследователей, привело к тому, что диагноз «хронический колит» приобрёл квазизвучание.

Ключевые слова: хронический колит, воспалительные заболевания кишечника, морфологическая диагностика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Пачуашвили Н.В., Урусова Л.С. Концепция «степень-стадия» в морфологической диагностике хронического колита при воспалительных заболеваниях кишечника. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):15–20. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.MORPH.2>

CONCEPT «GRADE-STAGE» IN MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF CHRONIC COLITIS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

A.S. Tertychnyy¹, Kh.M. Akhrieva², N.V. Pachuashvili^{1, 3}, L.S. Urusova³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

²Ingush State University, 7 I.B. Zyazikova Ave., Magas, Republic of Ingushetia, 386001, Russia

³National Medical Research Center of Endocrinology, 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292, Russia

Abstract. Purpose: to propose a new approach in the morphological diagnosis of colitis using the categories grade and stage to clarify and decipher the diagnosis of chronic colitis and improve the quality of biopsy diagnostics. **Materials and methods.** The study included 100 cases of inflammatory bowel disease (IBD) diagnosed between 2017 and 2021 (70 cases of ulcerative colitis and 30 cases of Crohn's disease). The age of the patients ranged from 19 to 53 years. In all cases, the diagnosis was established on the basis of a complex of clinical, laboratory and instrumental diagnostic methods. Multiple biopsies were obtained in all patients during colonoscopy. The processing of the biopsy material was carried out according to the generally accepted method. To evaluate plasma cells, an IHC study with antibodies to CD138 (syndecan-1) (Dako RTU) was additionally performed. **Results.** In the course of the study, a gradation of morphological criteria was carried out, which are decisive in the diagnosis of chronic colitis in patients with IBD. The concept of chronic colitis as a process characterized by the grade of severity and stage of chronic inflammation has been revised and re-formulated. Criteria of structural disorders (stage of colitis from 0 to 3) and criteria of severity of chronic inflammatory infiltrate (grade of colitis from 0 to 3) were identified and graded. Additionally, an attempt was made to objectify the selected criteria using an IHC study using antibodies to CD138 plasma cells (syndecan-1). Based on the material of colonobiopsies, the proposed degree-stage approach was tested in the group of colitis in patients with IBD, which showed the possibility of its practical application. **Conclusion.** The proposed concept will be able to improve the quality of biopsy diagnostics and avoid unjustified use of the term "chronic colitis" without further elaboration and, accordingly, its frequent unjustified use existing at the moment.

Key words: chronic colitis, inflammatory bowel disease, IBD, morphological diagnosis.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Tertychnyy A.S., Akhrieva Kh.M., Pachuashvili N.V., Urusova L.S. Concept «grade-stage» in morphological diagnostics of chronic colitis in inflammatory bowel disease. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):15–20. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.MORPH.2>

Введение

На сегодняшний день имеет место тенденция создания унифицированных протоколов патологоанатомических исследований для различных локализаций. При диагностике воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) принято использовать разного рода шкалы для оценки морфологических изменений в биоптатах [1, 2]. Это, с одной стороны, формализует ответ, но с другой – помогает клиницистам лучше понимать, что содержится в патологоанатомическом заключении. Задача алгоритма – унификация направлений и результатов гистологии для получения максимальной полезной информации, необходимой для принятия клинических решений.

Существующая на сегодняшний день тенденция по созданию протоколов, которая достаточно широко распространена в онкоморфологии, дисциплинирует врачей-патологоанатомов и позволяет оценить все необходимые параметры в исследуемом биоптате. На самом деле, таких, прочно вошедших в практическую работу патологоанатомов, протоколов на сегодняшний день уже немало. Достаточно вспомнить существующие шкалы для морфологической диагностики хронического гепатита, применяемые при изучении биопсий печени, и схему OLGA, разработанную для оценки и дачи заключения по биопсиям желудка при хроническом гастрите. В свою очередь, авторы концепции OLGA сообщили, что сами взяли за основу своей системы концепцию «степень-стадия», используемую в постановке диагноза «хронический гепатит» [3].

На сегодняшний день для оценки биоптатов толстой кишки при ВЗК предложено достаточно много шкал и протоколов оценки, некоторые из них были недавно обновлены [4–7]. Современные шкалы имеют существенные недостатки, они не универсальны для различных подтипов ВЗК, громоздки и сложные для практического применения, критерии плохо воспроизводимы патологоанатомами, часть из них обладают низкой чувствительностью и специфичностью [8–10].

На практике существующие рекомендации не соблюдаются широко, и, по-прежнему, существует необходимость в их стандартизации и разработке общепринятого валидированного алгоритма гистологической оценки ВЗК для повседневной практики.

Целью нашего исследования была разработка простой гистологической системы оценки «степень-стадия», универсальной для всех типов ВЗК, которая имеет потенциал для использования в повседневной рутинной практике, а также для клинических исследований.

Материалы и методы

На материале биопсий толстой кишки проведена оценка морфологических признаков хронического колита у пациентов с различными формами заболевания. Отобрано 100 случаев ВЗК, диагностированных за период с 2017 по 2021 год (70 случаев язвенного колита и 30 случаев болезни Крона). Возраст пациентов варьировал от 19 до 53 лет. Во всех случаях диагноз был установлен

на основании комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики. У всех обследуемых при проведении колоноскопии были получены множественные биоптаты. Критериями исключения из исследования явились пациенты с ВЗК в стадии ремиссии и пациенты с неклассифицированным колитом.

Обработка материала биопсий проводилась по общепринятой методике. Гистологические срезы толщиной 3–5 мкм были окрашены гематоксилином и эозином. Для оценки плазматических клеток дополнительно было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к CD138 (синдекан-1) (Dako RTU), которое позволило лучше верифицировать эти клеточные элементы, а также выявить позитивные клетки в базальных отделах собственной пластинки слизистой оболочки, что крайне важно для обнаружения базального плазмацитоза. Процесс ИГХ окрашивания препаратов проводили в автоматическом режиме на иммуностейнере Bond Max фирмы «Leica» (Германия).

Результаты исследования

Хорошо известно, что основополагающими показателями колита являются структурные характеристики слизистой оболочки и выраженность хронического воспаления. Ранее мы уже провели исследование, которое позволило выделить и дать уточнения по параметрам структурных нарушений, что было определено как стадия колита [11]. Степень выраженности хронического воспаления оценивали по изменениям плотности и состава клеточного инфильтрата, делая акцент на оценку характера распределения и плазматизации воспалительного клеточного инфильтрата.

При оценке структурных особенностей слизистой оболочки обращали внимание на её поверхность, равномерность распределения и форму крипт, клеточный состав эпителия крипт. Были выделены 4 стадии (степени выраженности – от 0 до 3) структурных изменений слизистой оболочки.

Нулевая стадия свидетельствует о нормальных структурных характеристиках слизистой оболочки. Изменения в 1-й стадии представляют начальные наиболее ранние изменения, но они должны, несомненно, свидетельствовать о структурных нарушениях. Равномерно делящиеся крипты, разрушенные крипты и деформированные в результате воспаления крипты не должны приниматься в расчёт. Достоверными признаками структурных нарушений в 1-ю стадию являются деформация отдельных крипт, появление неправильно почкующихся крипт [11].

Важными признаками нарастания структурных нарушений явились: появление укороченных крипт, их выраженная деформация, убыль крипт и неравномерные расстояния между криптами при сохранении части крипт с признаками вертикального расположения (2-я стадия). В 3-ю стадию наблюдается полная перестройка слизистой оболочки с полным отсутствием крипт, имеющих нормальные характеристики. При оценке выраженности хронического воспаления детально оценивали состав и плотность клеточного инфильтрата с акцентом на содержание плазматических клеток и на наличие базального плазмацитоза.

С учётом присутствия клеточного инфильтрата, в норме этот показатель является наиболее сложно воспроизводимым, особенно в правых отделах толстой кишки, где плотность клеточного инфильтрата в норме выше и может захватывать всю толщину слизистой оболочки слепой и восходящей кишки. Обнаружение отдельных плазматических клеток в базальных отделах собственной пластинки слизистой в этих отделах не является патологией. Этот показатель плотности в значительной степени связан и зависит от качества гистологических препаратов.

Были выделены 4 степени выраженности (от 0 до 3) плотности и плазматизации воспалительного клеточного инфильтрата.

Нулевая степень, с которой начинается градирование, определяется нормальной плотностью клеточного инфильтрата, соответствующей месту взятия биоптата. При 1-й степени отмечается достоверное, но незначительное повышение плотности лимфо-плазматического клеточного инфильтрата. 2-я степень характеризуется умеренным повышением плотности воспалительного клеточного инфильтрата со значительным количеством плазматических клеток в нём. 3-я степень наступает, когда в клеточном воспалительном инфильтрате плазматические клетки начинают преобладать и легко определяются среди остальных клеточных элементов. Базальный плазмацитоз наиболее отмечается во 2–3 степени выраженности хронического воспаления.

Оценку содержания сегментоядерных лейкоцитов и деструктивных изменений отнесли к показателям активности воспаления и не включали её в категории степени выраженности хронического воспаления.

Активность воспаления, которая сама по себе не является признаком хронического воспаления и может наблюдаться как при остром (чаще инфекционном) колите, так и при хроническом (в том числе и при ВЗК), должна обязательно быть отражена в заключении с указанием степени выраженности (от 0 до 4).

Что касается других клеток в составе воспалительного инфильтрата, то их обнаружение может иметь диагностическое значение (как в случае макрофагов и гистиоцитов и формирования ими гранул) и отражать возможные этиологические факторы (обнаружение эозинофилии при эозинофильном колите и межэпителиальный лимфоцитоз при микроскопическом колите). Эти особенности в качестве дополнительных характеристик следует отмечать в окончательном заключении.

Как показывают результаты оценки предложенной схемы «степень-стадия» колита (табл. 1), большинство случаев относились ко 2-й степени и 2-й стадии (рис. 1, 2). Случаи 1-й степени оказались единичными и отсутствовали при 2-й и 3-й стадиях колита. Это вполне объяснимо, так как мы изначально исключили из оценки случаи, находящиеся в стадии ремиссии. Это ни в коем случае не означает, что на фоне лечения и в стадию ремиссии данный подход не может быть использован. Как раз наоборот, он может показать снижение степени выраженности воспаления на фоне проводимого лечения, а также нормализацию структурных характеристик слизистой оболочки по снижению показателя стадии колита.

Случаи болезни Крона преимущественно характеризовались 2–3 степенью и 1–2 стадиями, что связано с очаговостью поражения (рис. 3). Распространённые структурные нарушения (3 стадия) чаще встречались при язвенном колите (рис. 4), а в случаях болезни Крона требовали проведения дифференциального диагноза с язвенным колитом с учётом данных о поражении подвздошной кишки или наличия очагов поражения других локализаций.

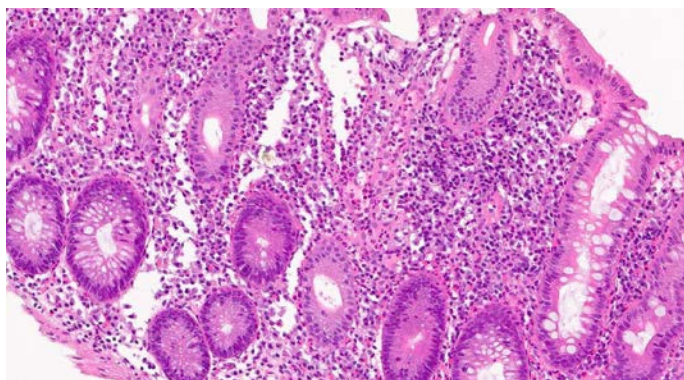


Рисунок 1. Язвенный колит. Хронический диффузный активный колит с преимущественным поражением сигмовидной и прямой кишки с высокой гистологической активностью. Степень 2. Стадия 1. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 250$

Figure 1. Ulcerative colitis. Chronic diffuse active chronic colitis with predominant lesions of the sigmoid and rectum with high histological activity. Stage 2. Stage 1. Haematoxylin and eosin staining, magn. $\times 250$

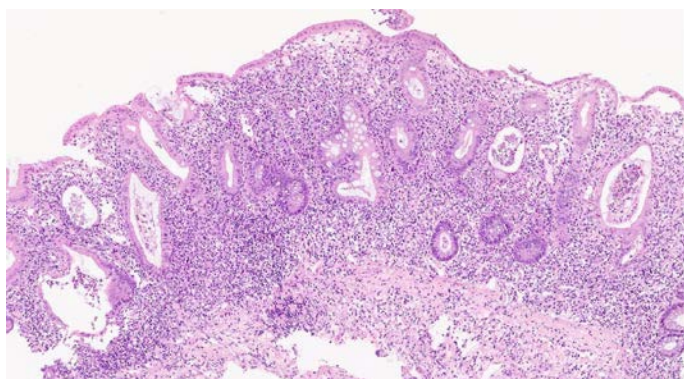


Рисунок 3. Язвенный колит. Хронический диффузный активный колит с поражением правых и левых отделов толстой кишки с высокой гистологической активностью. Степень 3. Стадия 3. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 150$

Figure 3. Ulcerative colitis. Chronic diffuse active chronic colitis with right and left colonic lesions with high histological activity. Stage 3. Stage 3. Haematoxylin and eosin staining, magn. $\times 150$

При ИГХ исследовании с антителом CD138 мы смогли продемонстрировать постепенное нарастание содержания плазматических клеток в воспалительном клеточном инфильтрате в соответствии с установленной при окраске гематоксилином и эозином показателем степени выраженности хронического воспаления (рис. 5 и 6). Помимо плазматических клеток в биоптатах окрашивались структуры крипт, что в совокупности демонстрировало при использовании одного антитела и степень воспаления и

Таблица 1. Степень и стадия колита у пациентов с ВЗК

Table 1. Grade and stage of colitis in patients with inflammatory bowel disease

Случаи ВЗК/Степень	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3
Язвенный колит (n = 70)	15	38	17
Степень 1	1	0	–
Степень 2	8	24	7
Степень 3	6	14	10
Болезнь Крона (n = 30)	14	13	3
Степень 1	1	0	–
Степень 2	10	7	–
Степень 3	3	6	3

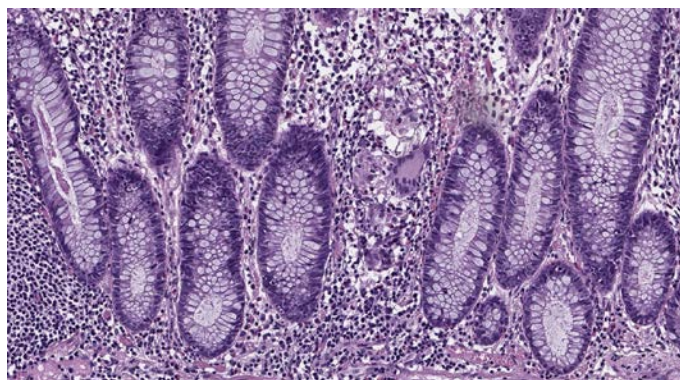


Рисунок 2. Болезнь Крона. Хронический очаговый активный гранулематозный колит с преимущественным поражением слепой и восходящей кишки с умеренной гистологической активностью. Степень 2. Стадия 1. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 250$

Figure 2. Crohn's disease. Chronic focal active granulomatous colitis with predominant involvement of the blind and ascending colon with moderate histological activity. Stage 2. Stage 1. haematoxylin and eosin staining, magn. $\times 250$

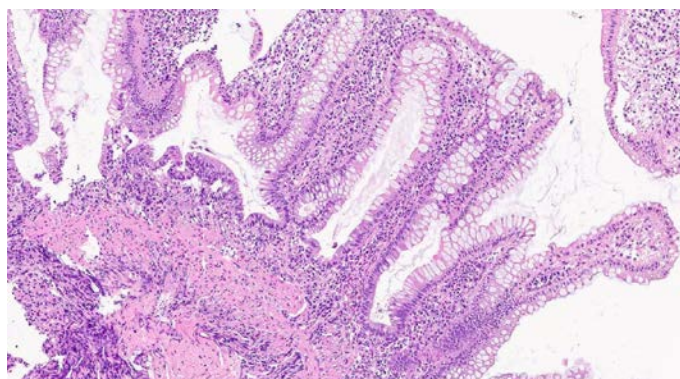


Рисунок 4. Болезнь Крона. Хронический очаговый активный колит с преимущественным поражением правых отделов толстой кишки с умеренной гистологической активностью. Степень 2. Стадия 3. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 250$

Figure 4. Crohn's disease. Chronic focal active chronic colitis with predominant involvement of the right colon with moderate histological activity. Stage 2. Stage 3. Haematoxylin and eosin staining, magn. $\times 250$

структурные характеристики слизистой оболочки (критерий стадии хронического колита).

Тем самым, полученные результаты позволяют объективизировать признак плазматизации воспалительного клеточного инфильтрата и достаточно хорошо визуализировать структуру слизистой оболочки. При этом мы не стали менять степень воспаления по результатам ИГХ, а основывались на результатах, полученных при оценке препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином.

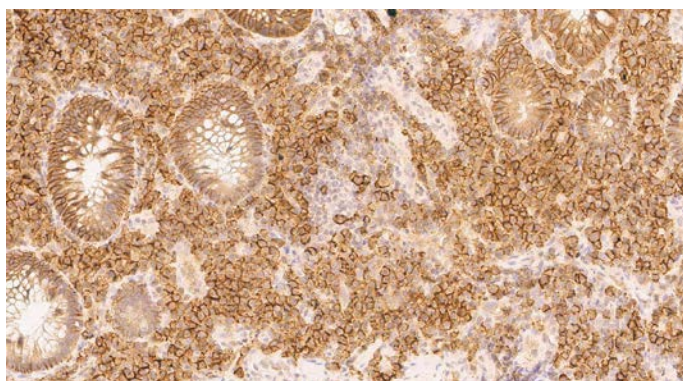


Рисунок 5. Язвенный колит. Хронический очаговый активный колит с поражением правых и левых отделов толстой кишки с умеренной гистологической активностью. Степень 2. Стадия 3. Базальный плазмацитоз. ИГХ реакция с антителом CD138, ув. $\times 250$

Figure 5. Ulcerative colitis. Chronic focal active chronic colitis with right and left colonic lesions with moderate histological activity. Stage 2. Stage 3. Basal plasmacytosis. IHC reaction with CD138 antibody, magn. $\times 250$

Обсуждение

Большинство пациентов с ВЗК направляются на проведение эндоскопического исследования по меньшей мере через 6 недель после появления симптомов, признаки хронизации часто уже можно обнаружить в их биоптатах при первичной диагностике [12]. Особенности хронического воспалительного процесса включают структурные нарушения и хронический воспалительный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки. Базальный плазмацитоз, вероятно, является самым ранним признаком хронического воспаления и самым главным и надежным критерием ВЗК. Было продемонстрировано, что этот гистологический признак позволяет достичь практически идеальных показателей воспроизводимости, а также может иметь важное прогностическое значение. Так, на примере изучения биоптатов прямой кишки было показано, что базальный плазмацитоз является одним из важных независимых предикторов более раннего рецидива у пациентов с язвенным колитом (ЯК) [13]. Ещё одна важная особенность хронического колита – это структурные нарушения, которые, как правило, не наблюдаются до 15 дней болезни, однако они присутствуют более чем у 75 % пациентов через 4 месяца заболевания [14]. Эта морфологическая характеристика также связана с почти идеальными показателями согласия [10]. Некоторые из существующих индексов для оценки активности заболевания ЯК не включают структурные нарушения, поскольку эта характеристика не считается маркером активности заболевания и также принималась маловероятной в качестве проявлений ответа на терапию. Однако это оказалось ошибочным, поскольку полное гистологическое восстановление слизистой оболочки в настоящее время является достижимой целью лечения [15, 16]. Структурные нарушения крипт могут, по сути, быть единственным признаком, позволяющим различать ремиссию и полное излечение (полную гистологическую ремиссию), в отличие от базального плазмацитоза, который может уменьшаться раньше на фоне лечения при ремиссии заболевания.

Оценка «степень-стадия» колита не подразумевает полную замену патологоанатомических заключений с подробным описанием микроскопических изменений, но в

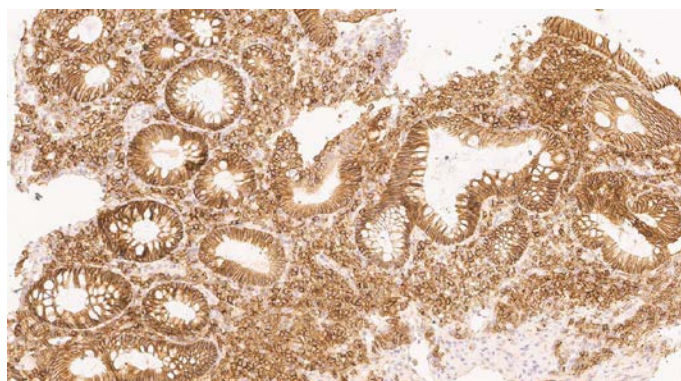


Рисунок 6. Болезнь Крона. Хронический очаговый активный колит с преимущественным поражением слепой, восходящей и сигмовидной кишки с умеренной гистологической активностью. Степень 2. Стадия 2. Плазматизация воспалительного клеточного инфильтрата. ИГХ реакция с антителом CD138, ув. $\times 250$

Figure 6. Crohn's disease. Chronic focal active chronic colitis with predominant involvement of the blind, ascending and sigmoid colon with moderate histological activity. Stage 2. Stage 2. Plasmatisation of inflammatory cellular infiltrate. IHC reaction with CD138 antibody, magn. $\times 250$

сочетании с характеристиками активности может выступать в качестве дополнительного инструмента для обобщения гистологического заключения. Клиницисты и патологоанатомы в процессе своего профессионального взаимодействия возможно уже создали средства передачи важной информации о пациентах друг другу через язык своих патологоанатомических заключений. Однако дополнительным преимуществом системы оценки «степень-стадия» является объективизация критериев и упрощение мониторинга заболеваний, учитывая, что каждый параметр может быть быстро и легко сопоставлен с предыдущими результатами во время наблюдения за пациентом.

Заключение

Степень выраженности хронического воспаления с плазматизацией (степень) и структурная перестройка (стадия) слизистой оболочки толстой кишки являются самыми надежными критериями диагноза «хронический колит» при ВЗК.

Мы предлагаем выделять 4 степени выраженности – от 0 до 3 – каждого из критериев (степени воспаления и стадии), которые имеют хорошо воспроизводимые морфологические характеристики. Проведение ИГХ исследования с антителом CD138 может помочь объективизировать степень выраженности хронического воспаления и подтвердить наличие базального плазмацитоза, хотя эти характеристики можно диагностировать на препаратах, окрашенных гематоксилином эозином.

Предложенная нами система обладает высокой воспроизводимостью, универсальна для всех типов ВЗК и не требует дополнительных манипуляций кроме тех, которые используются в рутинной работе любой патологоанатомической лаборатории.

Использование данного подхода в практической работе сможет повысить качество биопсийной диагностики и избежать неоправданного использования термина «хронический колит» без последующей детализации и, соответственно, существующего на данный момент его частого неоправданного использования, которое, по мнению некоторых исследователей, привело к тому, что диагноз «хронический колит» приобрел квазизвучание.

Литература [References]

- Novak G., Parker C.E., Pai R.K., MacDonald J.K., Feagan B.G., Sandborn W.J. et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD012351. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012351.pub2>
- Mosli M.H., Parker C.E., Nelson S.A., Baker K.A., MacDonald J.K., Zou G.Y., et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD011256. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011256.pub2>
- Rugge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K., et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008;40(8):650-658. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030>
- Feakins R.M.; British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol.* 2013;66(12):1005-1026. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201885>
- Magro F., Langner C., Driessen A., Ensari A., Geboes K., Mantzaris G.J. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(10):827-851. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001>
- Langner C., Magro F., Driessen A., Ensari A., Mantzaris G.J., Villanacci V., et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch.* 2014;464(5):511-527. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1543-4>
- Magro F., Doherty G., Peyrin-Biroulet L., Svrcek M., Borralho P., Walsh A., et al. ECCO Position Paper: Harmonization of the Approach to Ulcerative Colitis Histopathology. *J Crohns Colitis.* 2020;14(11):1503-1511. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa110>
- Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):73-84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-73-84> [Tertychny A.S., Akhrieva H.M., Kogan E.A., Zairatyants O.V., Selivanova L.S. Modern approaches in the morphological diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):73-84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-73-84> (In Russ)].
- Bentley E., Jenkins D., Campbell F., Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol.* 2002;55(12):955-960. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.12.955>
- Mosli M.H., Feagan B.G., Zou G., Sandborn W.J., D'Haens G., et al. Reproducibility of histological assessments of disease activity in UC. *Gut.* 2015;64(11):1765-1773. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307536>
- Ахриева Х.М., Коган Е.А., Тертычный А.С., Раденска-Лоповок С.Г., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Новый взгляд на структурную перестройку слизистой оболочки толстой кишки и стадии хронического колита при воспалительных заболеваниях кишечника. *Архив патологии.* 2021;83(6):14-19. <https://doi.org/10.17116/patol20218306114> [11 Akhrieva H.M., Kogan E.A., Tertychny A.S., Radenska-Lopovok S.G., Zairatyants O.V., Selivanova L.S. A new look at the structural restructuring of the colon mucosa and the stages of chronic colitis in inflammatory bowel diseases. *Archive of pathology.* 2021;83(6):14-19. <https://doi.org/10.17116/patol20218306114> (In Russ)].
- Pai R.K., Jairath V., Vande Casteele N., Rieder F., Parker C.E., Lauwers G.Y. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(6):887-898. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.08.018>
- Park S., Abdi T., Gentry M., Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1692-1701. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.418>
- Geboes K. Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Colorectal Dis.* 2001;3(1):2-12. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1318.2001.00187.x>
- Bryant R.V., Burger D.C., Delo J., Walsh A.J., Thomas S., von Herbay A. et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut.* 2016;65(3):408-414. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309598>
- Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии.* 2017;79(3):3-9. <https://doi.org/10.17116/patol20177933-9> [Tertychny A.S., Akhrieva H.M., Mayev I.V., Zairatyants O.V., Selivanova L.S. Problems of diagnosis of histological remission in patients with inflammatory bowel diseases. *Archive of pathology.* 2017;79(3):3-9. <https://doi.org/10.17116/patol20177933-9> (In Russ)].

Авторская справка

Тертычный Александр Семенович

Д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Института клинической морфологии и цифровой патологии.

ORCID 0000-0001-5635-6100; atertychnyy@yandex.ru

Вклад автора: анализ полученных данных, написание текста.

Ахриева Хава Мусаевна

Канд. мед. наук, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского факультета.

ORCID 0000-0003-4683-1953; akhrievakhava@mail.ru

Вклад автора: анализ полученных данных, написание текста.

Пачуашвили Нано Владимировна

Ординатор Института клинической морфологии и цифровой патологии.

ORCID 0000-0002-8136-0117; npachuashvili@bk.ru

Вклад автора: сбор и обработка материала, редактирование текста.

Урусова Лилия Сергеевна

Канд. мед. наук, заведующая отделом фундаментальной патоморфологии.

ORCID 0000-0001-6891-0009; liselivanova89@yandex.ru

Вклад автора: анализ полученных данных, редактирование текста.

Author's reference

Aleksandr S. Tertychnyy

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Electron Microscopy and Immunohistochemistry of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology.

ORCID 0000-0001-5635-6100; atertychnyy@yandex.ru

Author's contribution: analysis of the data obtained, writing the text.

Khava M. Akhrieva

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Therapy of the Faculty of Medicine.

ORCID 0000-0003-4683-1953; akhrievakhava@mail.ru

Author's contribution: analysis of the data obtained, writing the text.

Nano V. Pachuashvili

Resident of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology.

ORCID 0000-0002-8136-0117; npachuashvili@bk.ru

Author's contribution: collection and processing of material, text editing.

Urusova Liliya Sergeevna

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Pathomorphology.

ORCID 0000-0001-6891-0009; liselivanova89@yandex.ru

Author's contribution: analysis of the received data, text editing.

ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ОБУЧЕНИЯ С УЧЁТОМ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ

В.В. Масляков^{1,2}, О.Н. Павлова³, Л.Х. Хабибрахманова², Р.Р. Гильфанов², Е.Ю. Накаева⁴

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, ул. Б. Казачья, д. 12, Саратов, Россия, 410012

²Марийский государственный университет, пр. Ленина, д. 1, Йошкар-Ола, Россия, 424000

³Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099

⁴Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, Самара, Россия, 443001

Резюме. *Цель исследования:* провести анализ изменений гормонального фона у студентов-медиков в различные периоды обучения с учётом половых различий. *Объект и методы.* Для достижения поставленной цели было проведено исследование основных физиологических показателей у 120 студентов-добровольцев в возрасте от 18 до 24 лет. Для включения в исследование применялись следующие критерии: отсутствие острых или хронических заболеваний, что подтверждено наличием справок о состоянии здоровья, наличие середины менструального цикла (для женщин), согласие на проведение исследования. *Заключение.* Изменения гормонального фона у студентов 1–2 курсов, причём они не зависят от половой принадлежности, затем, на 3–4 курсах происходит некоторая стабилизация гормонального фона, при этом это больше касается представителей женского пола.

Ключевые слова: гормональный фон, студенты-медики, половые различия, экзаменационный стресс, индекс Кердо.

Конфликт интересов. Автор О.Н. Павлова является заведующей редакции журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Масляков В.В., Павлова О.Н., Хабибрахманова Л.Х., Гильфанов Р.Р., Накаева Е.Ю. Изменения гормонального фона у студентов-медиков в различные периоды обучения с учётом половых различий. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):21–27. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.1>

CHANGES IN THE HORMONAL BACKGROUND OF MEDICAL STUDENTS IN DIFFERENT PERIODS OF STUDY, TAKING INTO ACCOUNT GENDER DIFFERENCES

V.V. Maslyakov^{1,2}, O.N. Pavlova³, L.H. Habibrakhmanova², R.R. Gilfanov², E.Y. Nakaeva¹

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 12 B. Cossack, Saratov, 410012, Russia

²Mari State University, 1 Lenin Ave., Yoshkar-Ola, 424000, Russia

³Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

⁴Medical University "Reaviz", 227 Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russia

Abstract. *The purpose of the study.* To conduct a study of hormonal changes in medical students in different periods of study, taking into account gender differences. *Object and methods.* In order to achieve this goal, a study of the main physiological indicators was conducted in 120 volunteer students aged from up to 24 years. The following criteria were used for inclusion in the studies: the absence of acute or chronic diseases, which is confirmed by the availability of health certificates, the presence of the middle of the menstrual cycle (for women), obtaining consent to conduct the study. *Conclusion.* Changes in the hormonal background of medical students depend on gender and the course of study, the greatest changes in the hormonal background of students, 1–2 courses, and these changes occur regardless of gender, then, at 3–4 courses, there is some stabilization of the hormonal background, and this is more concerning for female representatives.

Keywords: hormonal background, medical students, gender differences, exam stress, Kerdo index.

Competing interests. Author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Maslyakov V.V., Pavlova O.N., Habibrakhmanova L.H., Gilfanov R.R., Nakaeva E.Y. Changes in the hormonal background of medical students in different periods of study, taking into account gender differences. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):21–27. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.1>

Введение

Изучению влияния экзаменационного стресса на организм студентов отводится большое внимание [1, 2]. Не вызывает сомнения тот факт, что при стрессе происходит активация всех систем организма, в том числе и эндокринной. Это подтверждается ранее проведёнными исследованиями [3, 4]. Согласно данным исследованиям, у студентов в период экзаменационного стресса происходит уменьшение уровня тиреотропного гормона и кортизола, одновременно с этим происходит возрастание количества гистамина, адреналина, серотонина. При этом влияние экзаменационного стресса оказывает влияние на частоту сердечных сокращений и индекс Кердо [5–7].

Вместе с тем, не смотря на достаточно большое количество публикаций, посвящённых данной проблеме, остаётся множество нерешённых вопросов.

Цель исследования: провести анализ изменений гормонального фона у студентов-медиков в различные периоды обучения с учётом половых различий.

Объект и методы

Для достижения поставленной цели было проведено исследование основных физиологических показателей у 120 студентов-добровольцев в возрасте от 18 до 24 лет. Для включения в исследования применялись следующие критерии: отсутствие острых или хронических заболеваний, что подтверждено наличием справок о состоянии здоровья, наличие середины менструального цикла (для женщин), согласие на проведение исследования. Все обследованные были разделены на две группы в зависимости от пола. В исследовании приняли участие студенты, проходившие обучение в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского».

Исследования проводились в период сессии и в период обучения, когда воздействие стресса было минимальным. Исследовались следующие показатели: систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), число сердечных сокращений (ЧСС). Полученные данные позволяли провести оценку деятельности вегетативной нервной системы, для этого применялся индекс Кердо. Для его подсчёта использовалась формула, включающая показатель диастолического артериального давления (мм рт. ст.) и частоту пульса (уд. в мин). Интерпретация результатов заключалась в следующем: в том случае, если полученные результаты индекса были больше нулевой отметки, то это свидетельствовало о преобладании симпатических влияний в деятельности вегетативной нервной системы; если полученные результаты были меньше нулевой отметки, то речь шла о преобладании парасимпатических влияний; если равен нулю, то результаты интерпретировали как функциональное равновесие. Кроме того, исследование предполагало определение уровня некоторых сывороточных гормонов, которые можно отнести к стрессовым: тиреотропный гормон, кортизол, инсулиноподобный фактор роста, лептин, адреналин, серотонин, гистамин. Исследование изменения гормонального фона

осуществлялось с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА). Для этой цели применялся фотометр «Opsys Thermolabsystems», вошер и комплект моноклональных антител.

С учётом того фактора, что в определённые периоды обучения происходят различные реакции на экзаменационный стресс, студенты по половому признаку были разделены на подгруппы, включающие обучение на 1–2 курсах, 3–4 курсах, 5–6 курсах. В каждую подгруппу вошло 40 человек – 20 мужчин и 20 женщин.

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета университета, все исследования осуществлялись после предварительного разъяснения и получения как устного, так и письменного согласия. С целью проведения математической обработки результатов, которые были получены в ходе исследования, данные каждого обследованного вносились в электронную базу компьютера. Данная база представляла собой картотеку в табличном виде формата Excel. После занесения данных в базу анализ результатов проводился с использованием метода описательной статистики. В качестве критерия использовался критерий согласия χ^2 . Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$. Для установления корреляционных связей был использован непараметрический критерий Спирмена (r), интерпретация коэффициента корреляции производилась исходя из уровня силы связи: $r > 0,01–0,29$ – слабая положительная связь, $r > 0,30–0,69$ – умеренная положительная связь, $r > 0,70–1,00$ – сильная положительная связь.

Результаты исследования

Как показывают проведённые исследования, вегетативные реакции имели различия в период отсутствия экзаменационного стресса как по половому признаку, так и в зависимости от курса обучения. Так, среди студентов мужского пола, проходивших обучение на 1–2 курсах медицинского вуза, были получены следующие результаты индекса Кердо: из 20 обследованных преобладание симпатического влияния было отмечено у 16 (13,3 %) человек, тогда как преобладание парасимпатических влияний выявлено только у 4 (3,3 %) обследованных ($r = 0,76$, $p < 0,05$). При обследовании студентов женского пола результаты отличались: из 20 человек симпатическое влияние было отмечено у 6 (5 %) человек, тогда как преобладание парасимпатических влияний выявлено только у 14 (11,7 %) обследованных ($r = 0,86$, $p < 0,05$).

Показатели гормонального фона, полученные у студентов мужского пола 1–2 курсов в период обучения, представлены в таблице 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, можно сделать заключение, что у студентов мужского пола 1–2 курсов в период обучения имеются статически достоверные различия в показателях гормонов в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы.

Показатели гормонального фона, полученные у студентов женского пола 1–2 курсов в период обучения, представлены в таблице 2.

На основании данных, которые отображены в таблице 2, видно, что в группе студентов женского пола в исследуемый период отмечается та же тенденция, что и у студентов мужского пола. Происходит статистически достоверное увеличение показателей гормонов в группе с преобладанием симпатического влияния и снижение показателей у студентов с преобладанием парасимпатического влияния. При сопоставлении полученных результатов в группе мужчин и женщин было установлено, что у женщин, не зависимо от преобладания той или иной дея-

тельности вегетативной нервной системы, отмечается статистически достоверное увеличение всех исследуемых показателей по сравнению с мужчинами.

При исследовании данных показателей в период стресса, вызванного экзаменационной сессией, были получены следующие результаты: в группе мужчин, не зависимо от деятельности вегетативной нервной системы, отмечается увеличение некоторых гормонов, при этом в двух группах данное повышение происходит по-разному. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 1. Показатели гормонов у студентов мужского пола 1–2 курсов в период обучения

Table 1. Hormone indicators in male students of 1–2 courses during the study period

Анализируемые показатели	Полученные результаты в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы		p
	Преобладание симпатического влияния (n = 6)	Преобладание парасимпатического влияния (n = 14)	
Тиреотропный гормон (мЕД/л)	3,67 [2,78; 4,12]	2,17 [1,67; 2,23]	r = 0,87; p < 0,05
Кортизол (нмоль/л)	436,3 [412,8; 476,5]	316,8 [218,5; 323,6]	r = 0,89; p < 0,05
Инсулиноподобный фактор (нг/мл)	67 [59; 74]	54 [47; 58]	r = 0,92; p < 0,05
Лептин (нг/мл)	18,6 [17,5; 19,8]	16,2 [15,6; 16,8]	r = 0,91; p < 0,05
Серотонин (нг/мл)	0,8 [0,6; 1,3]	0,5 [0,4; 0,7]	r = 0,81; p < 0,05
Гистамин (нг/мл)	2,43 [2,19; 2,64]	2,21 [1,89; 2,32]	r = 0,76; p < 0,05
Адреналин (нг/мл)	0,34 [0,23; 0,42]	0,23 [0,18; 0,26]	r = 0,85; p < 0,05

Таблица 2. Показатели гормонов у студентов женского пола 1–2 курсов в период обучения

Table 2. Hormone levels in female students of 1–2 courses during the study period

Анализируемые показатели	Полученные результаты в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы		p
	Преобладание симпатического влияния (n = 6)	Преобладание парасимпатического влияния (n = 14)	
Тиреотропный гормон (мЕД/л)	3,79 [3,68; 4,12]	2,54 [2,37; 2,73]	r = 0,89; p < 0,05
Кортизол (нмоль/л)	447,3 [431,8; 481,7]	321,9 [313,5; 328,6]	r = 0,83; p < 0,05
Инсулиноподобный фактор (нг/мл)	69 [57; 78]	59 [49; 64]	r = 0,82; p < 0,05
Лептин (нг/мл)	19,6 [18,4; 21,3]	17,4 [16,3; 18,4]	r = 0,84; p < 0,05
Серотонин (нг/мл)	1,2 [0,8; 1,8]	0,8 [0,6; 1,5]	r = 0,86; p < 0,05
Гистамин (нг/мл)	2,78 [2,59; 3,54]	2,51 [1,93; 2,79]	r = 0,84; p < 0,05
Адреналин (нг/мл)	0,39 [0,26; 0,47]	0,29 [0,21; 0,34]	r = 0,81; p < 0,05

Таблица 3. Показатели гормонов у студентов мужского пола 1–2 курсов в период экзаменационной сессии

Table 3. Hormone levels in male students of 1–2 courses during the examination session

Анализируемые показатели	Полученные результаты в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы		p*
	Преобладание симпатического влияния (n = 6)	Преобладание парасимпатического влияния (n = 14)	
Тиреотропный гормон (мЕД/л)	3,69 [2,79; 4,16]	2,19 [1,68; 2,27]	r = 0,87; p ¹ < 0,05; r = 0,87; p ² < 0,05
Кортизол (нмоль/л)	438,9 [421,3; 483,2]	319,4 [219,7; 327,7]	r = 0,89; p ¹ < 0,05; r = 0,89; p ² < 0,05
Инсулиноподобный фактор (нг/мл)	69 [61; 76]	59 [49; 63]	r = 0,92; p ¹ < 0,05; r = 0,92; p ² < 0,05
Лептин (нг/мл)	19,7 [18,6; 22,5]	18,8 [16,5; 19,4]	r = 0,91; p ¹ < 0,05; r = 0,91; p ² < 0,05
Серотонин (нг/мл)	7,8 [12,8; 17,6]	3,7 [11,5; 15,6]	r = 0,82; p ¹ < 0,05; r = 0,88; p ² < 0,05
Гистамин (нг/мл)	3,63 [3,12; 5,14]	3,26 [2,81; 3,52]	r = 0,83; p ¹ < 0,05; r = 0,76; p ² < 0,05
Адреналин (нг/мл)	0,64 [0,43; 0,72]	0,53 [0,38; 0,66]	r = 0,86; p ¹ < 0,05; r = 0,85; p ² < 0,05

Примечание: p¹ – дано в сравнении с данными, полученными между двумя группами; p² – дано в сравнении с данными, полученными в период обучения.

На основании данных, которые представлены в таблице 3, видно, что в группе мужчин 1–2 курсов в период экзаменационной сессии происходит увеличение некоторых биогенных аминов, таких как серотонин, гистамин и адреналин, при этом остальные исследуемые показатели существенно не повышались и соответствовали данным, полученным ранее.

Несколько иные результаты были получены в группе студентов женского пола 1–2 курсов в период экзаменационной сессии (таблица 4).

Как видно из данных, представленных в таблице 4, у студентов женского пола в период экзаменационного стресса происходит повышение всех исследуемых показателей по сравнению с периодом обучения, когда стресс отсутствует. При этом повышение отмечено в обеих группах, не зависимо от деятельности вегетативной нервной системы.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать заключение, что как у мужчин, так и у женщин в данной возрастной группе происходит изменение гормонального фона в период экзаменационного стресса. Вместе с тем, мужчины и женщины на стресс реагируют по-разному. Так, если в группе мужчин отмечается изменения только серотонина, гистамина и адреналина, то в группе женщин изменялись все исследуемые показатели.

При исследовании индекса Кердо у студентов 3–4 курсов было установлено, что у представителей мужского пола из 20 обследованных преобладание симпатической нервной системы отмечено у 11 (9,2 %) человек, тогда как преобладание парасимпатических влияний выявлено только у 9 (7,5 %) обследованных ($r = 0,32$, $p < 0,05$). Как и в подгруппе студентов 1–2 курсов, в данной подгруппе среди представителей женского пола было выявлено преобладание парасимпатического влияния – у 12 (10 %) человек, преобладание симпатии у женщин данной подгруппы было отмечено в 8 (6,7 %) наблюдениях ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Показатели гормонального фона, полученные у студентов мужского пола 3–4 курсов в период обучения без воздействия стресса, представлены в таблице 5.

На основании данных, представленных в таблице 5, у студентов мужского пола 3–4 курсов в период обучения без воздействия экзаменационного стресса, так же как и студентов 1–2 курсов, имеются статически достоверные различия в показателях гормонов в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы. Вместе с тем в данной подгруппе выявлено статистически достоверное снижение количества гормонов по сравнению с предыдущей подгруппой, что можно расценить как адаптацию эндокринной системы к учебной нагрузке.

Таблица 4. Показатели гормонов у студентов женского пола 1–2 курсов в период экзаменационной сессии

Table 4. Hormone levels in female students of 1–2 courses during the examination session

Анализируемые показатели	Полученные результаты в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы		p
	Преобладание симпатического влияния (n = 6)	Преобладание парасимпатического влияния (n = 14)	
Тиреотропный гормон (мЕД/л)	4,45 [4,18; 4,72]	4,14 [3,67; 4,26]	$r = 0,82$; $p^1 < 0,05$; $r = 0,87$; $p^2 < 0,05$
Кортизол (нмоль/л)	473,8 [452,7; 489,1]	368,6 [341,4; 396,2]	$r = 0,81$; $p^1 < 0,05$; $r = 0,88$; $p^2 < 0,05$
Инсулиноподобный фактор (нг/мл)	75 [61; 84]	64 [55; 69]	$r = 0,76$; $p^1 < 0,05$; $r = 0,85$; $p^2 < 0,05$
Лептин (нг/мл)	23,4 [21,2; 25,6]	19,8 [18,2; 21,4]	$r = 0,82$; $p^1 < 0,05$; $r = 0,87$; $p^2 < 0,05$
Серотонин (нг/мл)	1,9 [0,9; 2,2]	1,3 [0,8; 1,7]	$r = 0,85$; $p^1 < 0,05$; $r = 0,88$; $p^2 < 0,05$
Гистамин (нг/мл)	3,88 [2,79; 4,24]	2,98 [2,13; 3,19]	$r = 0,85$; $p^1 < 0,05$; $r = 0,87$; $p^2 < 0,05$
Адреналин (нг/мл)	0,42 [0,32; 0,48]	0,37 [0,28; 0,44]	$r = 0,87$; $p^1 < 0,05$; $r = 0,87$; $p^2 < 0,05$

Примечание: p^1 – дано в сравнении с данными, полученными между двумя группами; p^2 – дано в сравнении с данными, полученными в период обучения.

Таблица 5. Показатели гормонов у студентов мужского пола 3–4 курсов в период обучения

Table 5. Hormone indicators in male students of 3–4 courses during the study period

Анализируемые показатели	Полученные результаты в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы		p
	Преобладание симпатического влияния (n = 11)	Преобладание парасимпатического влияния (n = 9)	
Тиреотропный гормон (мЕД/л)	3,42 [2,75; 4,02]	2,12 [1,54; 2,17]	$r = 0,84$; $p < 0,05$
Кортизол (нмоль/л)	423,1 [414,5; 434,7]	309,7 [207,4; 311,6]	$r = 0,83$; $p < 0,05$
Инсулиноподобный фактор (нг/мл)	65 [53; 68]	51 [44; 56]	$r = 0,87$; $p < 0,05$
Лептин (нг/мл)	16,3 [15,3; 17,4]	14,2 [13,5; 15,7]	$r = 0,81$; $p < 0,05$
Серотонин (нг/мл)	0,6 [0,4; 1,1]	0,3 [0,2; 0,4]	$r = 0,84$; $p < 0,05$
Гистамин (нг/мл)	2,13 [2,09; 2,21]	2,08 [1,81; 2,12]	$r = 0,78$; $p < 0,05$
Адреналин (нг/мл)	0,21 [0,18; 0,32]	0,19 [0,14; 0,23]	$r = 0,84$; $p < 0,05$

Показатели гормонального фона, полученные у студентов женского пола 3–4 курсов в период обучения, представлены в таблице 6.

Результаты исследования, отражённые в таблице 6, показывают, что у женщин в данной подгруппе отмечается статистически достоверное уменьшение количества исследованных гормонов по сравнению с данными, полученными в подгруппе женщин 1–2 курсов. Однако сохраняется та же тенденция – увеличение показателей гормонов в группе с преобладанием симпатического влияния и снижение показателей у студентов с преобладанием парасимпатического влияния.

Полученные результаты показателей гормонов у студентов мужского пола 3–4 курса в период экзаменационного стресса отражены в таблице 7.

Эти данные свидетельствуют, что в данной подгруппе экзаменационный стресс, так же как и в подгруппе мужчин 1–2 курсов, не зависимо от деятельности вегетативной нервной системы приводит к увеличению всех исследуемых гормонов.

Результаты, полученные в подгруппе женщин 3–4 курсов в период экзаменационного стресса, отражены в таблице 8.

Таблица 6. Показатели гормонов у студентов женского пола 3–4 курсов в период обучения

Table 6. Hormone levels in female students of 3–4 courses during the study period

Анализируемые показатели	Полученные результаты в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы		p
	Преобладание симпатического влияния (n = 8)	Преобладание парасимпатического влияния (n = 12)	
Тиреотропный гормон (мЕД/л)	3,42 [3,32; 3,62]	2,31 [2,26; 2,51]	r = 0,83; p < 0,05
Кортизол (нмоль/л)	421,6 [411,4; 466,2]	306,4 [267,2; 316,4]	r = 0,86; p < 0,05
Инсулиноподобный фактор (нг/мл)	61 [51; 66]	52 [42; 59]	r = 0,85; p < 0,05
Лептин (нг/мл)	17,4 [16,2; 18,8]	14,3 [12,3; 16,4]	r = 0,83; p < 0,05
Серотонин (нг/мл)	0,9 [0,6; 1,3]	0,6 [0,4; 1,1]	r = 0,84; p < 0,05
Гистамин (нг/мл)	2,53 [2,43; 3,12]	2,32 [1,83; 2,67]	r = 0,81; p < 0,05
Адреналин (нг/мл)	0,21 [0,14; 0,34]	0,18 [0,09; 0,21]	r = 0,84; p < 0,05

Таблица 7. Показатели гормонов у студентов мужского пола 3–4 курсов в период экзаменационной сессии

Table 7. Hormone levels in male students of 3–4 courses during the examination session

Анализируемые показатели	Полученные результаты в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы		p
	Преобладание симпатического влияния (n = 8)	Преобладание парасимпатического влияния (n = 12)	
Тиреотропный гормон (мЕД/л)	3,48 [2,73; 3,82]	2,18 [1,55; 2,37]	r = 0,85; p ¹ < 0,05; r = 0,76; p ² < 0,05
Кортизол (нмоль/л)	431,2 [415,6; 438,9]	313,2 [209,5; 321,1]	r = 0,84; p ¹ < 0,05; r = 0,84; p ² < 0,05
Инсулиноподобный фактор (нг/мл)	68 [553; 79]	57 [46; 64]	r = 0,82; p ¹ < 0,05; r = 0,78; p ² < 0,05
Лептин (нг/мл)	18,9 [16,2; 21,3]	16,4 [14,2; 18,1]	r = 0,81; p ¹ < 0,05; r = 0,84; p ² < 0,05
Серотонин (нг/мл)	0,9 [0,5; 1,7]	0,7 [0,3; 1,5]	r = 0,81; p ¹ < 0,05 r = 0,84; p ² < 0,05
Гистамин (нг/мл)	2,34 [2,19; 2,61]	2,21 [1,85; 2,56]	r = 0,74; p ¹ < 0,05; r = 0,84; p ² < 0,05
Адреналин (нг/мл)	0,34 [0,17; 0,43]	0,23 [0,18; 0,29]	r = 0,84; p ¹ < 0,05; r = 0,86; p ² < 0,05

Примечание: p¹ – дано в сравнении с данными, полученными между двумя группами; p² – дано в сравнении с данными, полученными в период обучения.

Таблица 8. Показатели гормонов у студентов женского пола 3–4 курсов в период экзаменационной сессии

Table 8. Hormone levels in female students of 3–4 courses during the examination session

Анализируемые показатели	Полученные результаты в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы		p*
	Преобладание симпатического влияния (n = 8)	Преобладание парасимпатического влияния (n = 12)	
Тиреотропный гормон (мЕД/л)	3,44 [3,32; 3,66]	2,34 [2,26; 2,56]	r = 0,74; p ¹ < 0,05; r = 0,13; p ² > 0,05
Кортизол (нмоль/л)	421,6 [411,4; 465,2]	306,4 [267,2; 318,4]	r = 0,78; p ¹ < 0,05; r = 0,12; p ² > 0,05
Инсулиноподобный фактор (нг/мл)	63 [51; 67]	54 [42; 63]	r = 0,85; p ¹ < 0,05; r = 0,11; p ² > 0,05
Лептин (нг/мл)	17,6 [16,2; 19,4]	14,6 [12,3; 16,6]	r = 0,83; p ¹ < 0,05; r = 0,13; p ² > 0,05
Серотонин (нг/мл)	0,9 [0,6; 1,3]	0,6 [0,4; 1,1]	r = 0,84; p ¹ < 0,05; r = 0,12; p ² > 0,05
Гистамин (нг/мл)	2,53 [2,43; 3,17]	2,32 [1,83; 2,69]	r = 0,78; p ¹ < 0,05; r = 0,07; p ² > 0,05
Адреналин (нг/мл)	0,21 [0,14; 0,37]	0,18 [0,09; 0,26]	r = 0,81; p ¹ < 0,05; r = 0,14; p ² > 0,05

Примечание: p¹ – дано в сравнении с данными, полученными между двумя группами; p² – дано в сравнении с данными, полученными в период обучения.

Представленные данные свидетельствуют, что у женщин 3–4 курса в период экзаменационной сессии, в отличие от студентов мужского пола, не происходит увеличение гормонального фона, полученные результаты практически не отличались от показателей в период обучения.

Полученные результаты показывают, что у студентов 3–4 курсов изменения гормонального фона происходит по-разному в зависимости от половой принадлежности. Так, если в период обучения, когда отсутствует фактора стресса, в группе мужчин происходит снижение всех исследуемых гормонов, то в период экзаменационной сессии отмечается их увеличение. В группе женщин изменений гормонального фона в период экзаменационной сессии получено не было.

При использовании индекса Кердо у студентов 5–6 курсов было установлено, что в данной подгруппе среди мужчин было выявлено преобладание симпатической нервной системы у 10 (8,3 %) человек, такое же количество – 10 (8,3 %) обследованных – с преобладанием

парасимпатической нервной системы ($r = 0,22$, $p < 0,05$). Похожие результаты были получены и при обследовании группы женщин: преобладание симпатической нервной системы – у 9 (7,5 %) человек, парасимпатической нервной системы – у 11 (9,2 %) обследованных ($r = 0,24$, $p < 0,05$).

Результаты исследования гормонов, полученные у студентов мужского пола 5–6 курсов в период обучения без воздействия стресса, представлены в таблице 9.

Как можно увидеть из результатов, которые отражены в таблице 9, количество гормонов у студентов мужского пола 5–6 курсов в период обучения существенно не отличалось от результатов, полученных в тот же период у студентов 3–4 курсов.

Результаты исследования уровней гормонов, полученные у женщин–студенток 5–6 курсов в период обучения, отражены в таблице 10.

Таблица 9. Показатели гормонов у студентов женского пола 5–6 курсов в период обучения

Table 9. Hormone levels in female students of 5–6 courses during the study period

Анализируемые показатели	Полученные результаты в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы		p
	Преобладание симпатического влияния (n = 10)	Преобладание парасимпатического влияния (n = 10)	
Тиреотропный гормон (мЕД/л)	3,46 [3,32; 3,62]	2,34 [2,26; 2,51]	$r = 0,83$; $p < 0,05$
Кортизол (нмоль/л)	421,9 [411,4; 466,2]	306,7 [267,2; 316,4]	$r = 0,86$; $p < 0,05$
Инсулиноподобный фактор (нг/мл)	63 [51; 66]	51 [42; 59]	$r = 0,85$; $p < 0,05$
Лептин (нг/мл)	17,3 [16,2; 18,8]	14,5 [12,3; 16,4]	$r = 0,83$; $p < 0,05$
Серотонин (нг/мл)	0,8 [0,6; 1,3]	0,3 [0,4; 1,1]	$r = 0,84$; $p < 0,05$
Гистамин (нг/мл)	2,55 [2,43; 3,12]	2,31 [1,83; 2,67]	$r = 0,81$; $p < 0,05$
Адреналин (нг/мл)	0,25 [0,14; 0,34]	0,14 [0,09; 0,21]	$r = 0,84$; $p < 0,05$

Таблица 10. Показатели гормонов у студентов женского пола 5–6 курсов в период обучения

Table 10. Hormone levels in female students of 5–6 courses during the study period

Анализируемые показатели	Полученные результаты в зависимости от деятельности вегетативной нервной системы		p
	Преобладание симпатического влияния (n = 9)	Преобладание парасимпатического влияния (n = 11)	
Тиреотропный гормон (мЕД/л)	3,44 [3,32; 3,66]	2,34 [2,26; 2,56]	$r = 0,13$; $p > 0,05$
Кортизол (нмоль/л)	421,6 [411,4; 465,2]	306,4 [267,2; 318,4]	$r = 0,12$; $p > 0,05$
Инсулиноподобный фактор (нг/мл)	63 [51; 67]	54 [42; 63]	$r = 0,11$; $p > 0,05$
Лептин (нг/мл)	17,6 [16,2; 19,4]	14,6 [12,3; 16,6]	$r = 0,13$; $p > 0,05$
Серотонин (нг/мл)	0,9 [0,6; 1,3]	0,6 [0,4; 1,1]	$r = 0,12$; $p > 0,05$
Гистамин (нг/мл)	2,53 [2,43; 3,17]	2,32 [1,83; 2,69]	$r = 0,07$; $p > 0,05$
Адреналин (нг/мл)	0,21 [0,14; 0,37]	0,18 [0,09; 0,26]	$r = 0,14$; $p > 0,05$

Представленные данные показывают, что в группе женщин–студенток 5–6 курсов показатели гормонов также не отличались от данных, полученных в аналогичный период у женщин–студенток 3–4 курсов.

Дальнейшие исследования показали, что в период экзаменационной сессии существенных изменений в показателях гормонального фона как в группе мужчин, так и в группе женщин, получено не было, исследуемые показатели не отличались от данных, полученных в период обучения.

Обсуждение

Проблеме влияния экзаменационного стресса на организм студентов отводится достаточно большое внимание [8, 9]. Не вызывает сомнений тот факт, что возникновение такой реакции обусловлено воздействием гормонального фона, который имеет различия в зависимости от половой

принадлежности [3]. Вместе с тем, не смотря на интерес к изучению данной проблемы, остаётся множество нерешённых вопросов. Немаловажное значение имеет нервная регуляция, преобладание симпатической или парасимпатической нервной системы в изменении гормонального фона. В связи с этим нами проведено изучение гормонального фона студентов медицинского вуза в различные периоды обучения в зависимости от половой принадлежности и преобладания нервной системы, а также курса обучения.

Заключение

В результате проведённого исследования установлено, что наибольшие изменения гормонального фона происходят у студентов 1–2 курсов, причём независимо от половой принадлежности. Затем, на 3–4 курсах происходит некоторая стабилизация гормонального фона, это

больше касается представителей женского пола. По нашему мнению, данные изменения можно расценить как проявление адаптации, механизмы которой более вы-

ражены у женщин. В процессе исследования было установлено, что в группе мужчин адаптация к воздействию экзаменационного стресса происходит несколько позже – на 5–6 курсах.

Литература [References]

- 1 Масляков В.В., Павлова О.Н., Федотова Н.Н. и др. Некоторые показатели гемостаза у практически здоровых лиц молодого возраста в зависимости от пола. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021;3:61–70. [Masljakov V.V., Pavlova O.N., Fedotova N.N. et al. Some indicators of hemostasis in practically healthy young adults by sex. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2021;3:61–70. (In Russ)].
- 2 Андреева Е.А., Соловьева С.А. Особенности проявления стресса у студентов во время сдачи экзаменационной сессии. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2016;5(1) (14):140–143. [Andreeva E.A., Solov'eva S.A. Features of stress in students during the exam session. *Research Azimuth: Pedagogy and Psychology*. 2016;5(1(14):140–143 (In Russ)].
- 3 Лавров О.В., Пятин В.Ф., Широлапов И.В. Стресс-индуцированные гормональные реакции у студентов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;XIX(4):110–112. [Lavrov O.V., Pjatin V.F., Shirolapov I.V. Stress-induced hormonal responses in students. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2012;XIX(4):110–112. (In Russ)].
- 4 Лавров О.В., Пятин В.Ф., Широлапов И.В. Стресс-индуцированные особенности иммунологических показателей у людей дифференцированных вегетативно-гормональных кластеров. *Медицинская иммунология*. 2013;15(3):283–288. [Lavrov O.V., Pjatin V.F., Shirolapov I.V. Stress-induced features of immunological indicators in people of differentiated autonomic-hormonal clusters. *Medical immunology*. 2013;15(3):283–288 (In Russ)].
- 5 Лавров О.В., Пятин В.Ф., Широлапов И.В. Адаптационные изменения показателей сердечно-сосудистой системы и сыровоточного содержания гормонов в условиях экзаменационного стресса. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(3):461–464. [Lavrov O.V., Pjatin V.F., Shirolapov I.V. Adaptation changes in cardiovascular system and serum hormone content under conditions of examination stress. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(3):461–464. (In Russ)].
- 6 Геворкян Э.С., Минасян С.М., Абраамян Э.Т. Уровень электролитов и оксида азота в слюне студентов при умственно-эмоциональном напряжении. *Гигиена и санитария*. 2014;4:81–85. [Gevorkjan Je.S., Minasjan S.M., Abraamjan Je.T. The level of electrolytes and nitric oxide in the saliva of students at mental and emotional stress. *Hygiene and sanitation*. 2014;4:81–85. (In Russ)].
- 7 Абраамян Э.Т., Минасян С.М. Корректирующее влияние ароматерапии на показатели вариабельности ритма сердца студентов при экзаменационном стрессе. *Гигиена и санитария*. 2016;95(6):563–568. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-6-563-568> [Abraamjan Je.T., Minasjan S.M. Corrective effect of aromatherapy on the parameters of variability of the heart rhythm of students under examination stress. *Hygiene and sanitation*. 2016;95(6):563–568 (In Russ)]. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-6-563-568>. (In Russ)].
- 8 Миронова О.И. Подходы к изучению экзаменационного стресса у студентов. *Педагогика и психология образования*. 2021;1:159–170. <https://doi.org/10.31862/2500-297X-2021-1-159-170> [Mironova O.I. Approaches to the study of exam stress in students. *Pedagogy and psychology of education*. 2021;1:159–170. <https://doi.org/10.31862/2500-297X-2021-1-159-170>. (In Russ)].
- 9 Авчинникова Д.А., Авчинникова С.О. Переживание экзаменационного стресса студентами с разными типами межполушарной асимметрии. *Научно-педагогическое обозрение. Pedagogical Review*. 2017;4(18):40–46. <https://doi.org/10.23951/2307-6127-2017-4-40-46> [Avchinnikova D.A., Avchinnikova S.O. Experiencing exam stress by students with different types of hemispheric asymmetry. *Scientific and pedagogical review. Pedagogical Review*. 2017;4(18):40–46. <https://doi.org/10.23951/2307-6127-2017-4-40-46>. (In Russ)].

Авторская справка

Масляков Владимир Владимирович

Д-р мед. наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф.
ORCID 0000-0001-6652-9140; maslyakov@inbox.ru
Вклад автора: дизайн исследования.

Павлова Ольга Николаевна

Д-р биол. наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф.
ORCID 0000-0002-8055-1958
Вклад автора: написание текста работы.

Хабибрахманова Лилия Хафизовна

Канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии и патологии.
ORCID 0009-0005-3900-0678; kaf_psy@marsu.ru
Вклад автора: подготовка выводов из статьи.

Гильфанов Руслан Ринатович

Студент.
ORCID 0000-0002-4533-8641; kaf_psy@marsu.ru
Вклад автора: написание текста работы.

Накаева Елена Юрьевна

Аспирантка.
ORCID 0009-0003-5002-0958; saratov@reaviz.ru
Вклад автора: написание текста работы.

Author's reference

Vladimir V. Maslyakov

Dr. Sci. (Med.), Professor Department of Mobilization Training in Public Health and Disaster Medicine.
ORCID 0000-0001-6652-9140; maslyakov@inbox.ru
Author's contribution: study design.

Olga N. Pavlova

Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Physiology with the course of Life Safety and Disaster Medicine.
ORCID 0000-0002-8055-1958
Author's contribution: paper writing.

Liliya K. Khabibrakhmanova

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Physiology and Pathology.
ORCID 0009-0005-3900-0678; kaf_psy@marsu.ru
Author's contribution: drawing conclusions from the article.

Ruslan R. Gil'fanov

Student.
ORCID 0000-0002-4533-8641; kaf_psy@marsu.ru
Author's contribution: paper writing.

Elena Y. Nakaeva

Graduate student.
ORCID 0009-0003-5002-0958; saratov@reaviz.ru
Author's contribution: paper writing.

АКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИИ У ЖИВОТНЫХ И ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ)

Д.С. Громова¹, Н.Р. Попова², О.Н. Павлова¹, Ю.В. Мякишева¹, С.И. Павленко¹

¹Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099

²Институт теоретической и экспериментальной биофизики, ул. Институтская, д. 3, Пущино, Россия, 142290

Резюме. Депрессивные расстройства являются одной из ведущих проблем современного здравоохранения. Их распространённость в мире составляет от 4,4 до 20 % населения, а в России частота встречаемости депрессии достигает 20 %. Изучение депрессивных расстройств актуально не только с точки зрения психиатрии и поведенческой терапии, но и занимает ведущее место в неврологической практике, поскольку более четверти населения с хроническими неврологическими заболеваниями страдают депрессией. В настоящее время большинство фундаментальных биомедицинских исследований депрессивных расстройств проводится с использованием лабораторных животных. Однако протоколы экспериментального моделирования и анализа поведенческих паттернов весьма разнообразны, что создаёт определённые сложности при планировании исследований. Данный обзор направлен на описание, анализ, сравнение и систематизацию возможных подходов к созданию экспериментальных моделей депрессии на животных, а также содержит критерии валидации моделей и описание поведенческих тестов для оценки тревожно-депрессивных расстройств.

Ключевые слова: поведенческие тесты, модель депрессии, критерии оценки.

Конфликт интересов. Автор О.Н. Павлова является заведующей редакцией журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Громова Д.С., Попова Н.Р., Павлова О.Н., Мякишева Ю.В., Павленко С.И. Актуальные методы моделирования депрессии у животных и подходы к изучению их эффективности в биомедицинских исследованиях (обзор проблемы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье*. 2023;13(5):28–33. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.2>

CURRENT METHODS OF MODELING DEPRESSION IN ANIMALS AND APPROACHES TO THE STUDY OF THEIR EFFICIENCY IN BIOMEDICAL RESEARCH (REVIEW OF THE PROBLEM)

D.S. Gromova¹, N.R. Popova², O.N. Pavlova¹, Yu.V. Myakisheva¹, S.I. Pavlenko¹

¹Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

²Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, 3 Institutskaya str., Pushchino, 142290, Russia

Abstract. Depressive disorders are one of the leading problems of modern health care. Their prevalence in the world ranges from 4.4 to 20 % of the population, and in Russia the incidence of depression reaches 20 %. The study of depressive disorders is relevant not only from the point of view of psychiatry and behavioral therapy, but also occupies a leading place in neurological practice, since more than a quarter of the population with chronic neurological diseases suffer from depression. Currently, most basic biomedical research on depressive disorders is carried out using laboratory animals. However, the protocols for experimental modeling and analysis of behavioral patterns are very diverse, which creates certain difficulties in planning research. This review is aimed at describing, analyzing, comparing and systematizing possible approaches to creating experimental models of depression in animals, and also contains criteria for model validation and a description of behavioral tests to assess anxiety-depressive disorders.

Keywords: behavioral tests, depression model, assessment criteria.

Competing interests: author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work

Competing interests. Author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Gromova D.S., Popova N.R., Pavlova O.N., Myakisheva Yu.V., Pavlenko S.I. Current methods of modeling depression in animals and approaches to the study of their efficiency in biomedical research (review of the problem). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(5):28–33. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.2>

Введение

Депрессивные состояния являются одной из самых часто встречающихся форм психической патологии. Различные формы депрессии выступают основной причиной снижения трудоспособности в мире. Депрессивно-тревожные состояния являются важным фактором возникновения и развития множества патологий: метаболических, цереброваскулярных, нейроэндокринных. Для клинического проявления депрессии часто характерны такие симптомы, как: снижение настроения и невозможность получать радость даже от приятных событий (ангедония); нарушения мышления; двигательная и моторная заторможенность. Часто люди, страдающие клинической депрессией, годами не обращаются за помощью к специалистам, тем самым провоцируя развитие сопутствующих соматических патологий (гипертоническая болезнь сердца и др.) [1–3].

Описано большое количество нейробиологических процессов, которые могут лежать в основе различных типов депрессии. Установлено и во многом изучено влияние генетических факторов на развитие заболевания [4]. Описана значительная роль травматических стрессовых событий пренатального и раннего постнатального онтогенеза при развитии депрессии. Нарушения в работе серотонинергической, дофаминергической и норадренергической систем являются нейрохимической основой при формировании симптомов депрессии, которые могут существенно различаться у разных пациентов. Доказано также участие и других нейробиологических механизмов в патогенезе болезни. В первую очередь, к ним относится дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Относительно новая нейрокининовая теория связана с включением в патогенез депрессии пептидных нейротрансмиттеров – тахикининов. Нейрокины обнаруживаются в различных областях мозга, в том числе в эмоциогенных структурах и зонах, богатых моноаминами, что позволяет предположить их регуляторную роль в метаболизме нейромедиаторов, участвующих в генезе психических патологий, в том числе депрессий [3, 5, 6].

Учитывая отсутствие единой концепции возникновения депрессии, а также принимая во внимание сложность её диагностики и терапии сопутствующих заболеваний, одной из приоритетных задач современной науки является поиск универсальных моделей, которые могли бы помочь решить клинические и фундаментальные задачи в биомедицинских исследованиях.

Достаточно сложным является разработка таких моделей депрессии у животных, при которых симптомы могли бы воспроизводиться полностью. Однако только адекватная «идеальная» модель депрессии на животных позволяет понять участие различных социальных и биологических факторов при развитии патологии. Модели депрессии необходимы для поиска новых методов лекарственной терапии. Кроме того, для оценки эффективности терапии необходимо создать единую «батарею» тестов, позволяющих изучать комплексное влияние препаратов на все симптомы депрессии.

Цель: систематизировать имеющиеся методы создания экспериментальных моделей депрессии, а также обобщить и создать единую «батарею» тестов, необходимых для оценки поведенческих паттернов животных при проведении биомедицинских исследований по изучению различных аспектов депрессии.

Выбор животных для биомедицинских исследований депрессии

В настоящее время известно более 60 различных видов животных, которые могут использоваться в биомедицинских исследованиях. Традиционно в экспериментах используют мышей, крыс, хомяков, кроликов, кошек и т.д. Однако в отдельных исследованиях предпочитают работать с такими животными, как обезьяны, песчанки, полёвки, рыбы и лягушки [7]. Данные об использовании животных в Европе показывают, что наиболее популярными на протяжении более 50 последних лет являются грызуны и кролики. Следующими по частоте использования идут рыбы, затем птицы и парно- и непарнокопытные животные, а реже – хищники и приматы [8].

Традиционными животными, используемыми для моделирования экспериментальной депрессии являются грызуны. Это определяется лёгкостью их содержания и разведения, доступностью поведенческих тестов, адаптированных для данных видов животных, и некоторыми другими особенностями [9–11]. Последнее время стали появляться данные о возможности моделирования и изучения депрессии на зебрафиш [12].

Для валидации животных моделей депрессии необходимо, чтобы они были феноменологически схожи с человеком, имели аналогичную патофизиологию развития болезни и т.д. Для оценки возможности использования животных моделей используют следующие критерии:

- надёжность. Результаты, получаемые при использовании данной модели должны быть воспроизводимы у разных исследователей;

- валидность. Обоснованность использования предполагаемой модели при изучении данной конкретной патологии. При оценке валидности должно соблюдаться несколько критериев: вегетативные и поведенческие параметры модели должны напоминать симптомы изучаемой патологии (Face validity); причина и механизм развития патологии у животных и человека должны быть одинаковы (Construct validity); лекарственное воздействие должно быть идентичным у животного и человека (Predictive validity);

- обоснованность;

- биоэтичность [7, 8, 11, 13].

Депрессия – это гетерогенное расстройство, имеющее множество различных симптомов и проявлений. Создание животных моделей, демонстрирующих все симптомы одновременно, не представляется возможным. Однако следует отметить, что и у большинства пациентов симптомы проявляются по-разному, поэтому для того, чтобы животная модель была валидной, достаточно только проявление у неё отдельных компонентов патологии.

Способы моделирования депрессии у грызунов

На сегодняшний день выделяют несколько групп моделей депрессии:

1. Модели, основанные на повреждении:
 - генетические модели;
 - модели удаления обонятельных луковиц.
2. Модели, основанные на воздействии стрессора.
3. Фармакологические модели.

4. Социальные модели.

Различные варианты моделей в разной степени соответствуют критериям валидности, а для некоторых экспериментальных моделей сведения о валидности вообще отсутствуют. Данные по некоторым моделям приведены в таблице 1.

Таблица 1. Модели депрессии у животных [9]

Table 1. Models of depression in animals [9]

Тип	Способ моделирования у крыс	Соответствие критериям валидности (P, F, C), категория модели
Социальные	Раннее отлучение от матери	Хорошая
	Изоляция от остальных особей	Перспективная
	Формирование ситуации социального поражения	Нет данных
Генетические/ модификационные	Нокаут транспортера серотонина (5-НТТ)	Проблемная
	Удаление обонятельных луковиц	Хорошая
Фармакологические	Введение липополисахаридов	Нет данных
	Введение интерферона альфа	Нет данных
	Длительное введение кортикостероидов	Нет данных
	Абстиненция	Нет данных
Стресс/отчаяние	Выученная беспомощность	Проблемная
	Хронический непредсказуемый лёгкий стресс	Хорошая

Генетические модели имеют большое достоинство, которое заключается в том, что они не требуют от учёного дополнительных методов формирования депрессивного состояния и позволяют исследовать роль отдельных генов в патогенезе депрессии. При изучении генетических предпосылок депрессии у детей чаще всего используют три линии крыс: *Flinders Sensitive Line* [14], *Wistar Kyoto* и *Sprague-Dawley*. Особенности поведенческих паттернов и изменение физиологических показателей при депрессии исследуют на крысах линии *Wistar Kyoto*. На нокаутных животных можно изучать роль отдельных генов в нарушении поведения, а также исследовать механизмы молекулярной чувствительности к различным антидепрессантам. В качестве моделей депрессии используют мышей нокаутных по генам, кодирующим компоненты серотонинергической, норадренергической, опиатной, ГАМК и глутаматергической систем, гены, кодирующие моноаминоксидазы. Так функциональная мутация в 11 экзоне гена *trh2* (C1473G полиморфизм) мыши приводит к снижению синтеза серотонина. В настоящее время существуют модели, нокаутные как минимум по 25 различным генам, участвующим в формировании депрессии [9, 10, 15].

Модель удаления обонятельных луковиц используется давно, однако истинный механизм развития депрессии при этом до сих пор ещё не изучен. С одной стороны, это может быть связано с повреждением структур лимбической системы, а с другой – являться следствием социальной дезадаптации при потере обонятельной чувствительности. Данная модель удобна при изучении эффектов антидепрессантов, имеет высокую прогностическую валидность, но мало соотносится с формированием депрессии у человека. Удаление обонятельных луковиц проводится путём аспирации, для чего в 7–8 мм фронтальнее брегмы просверливаются два отверстия [9].

При изучении клинической депрессии, особенно вызванной травматическими жизненными событиями, используют модели, основанные на стрессе. Модель выученной беспомощности основана на многократном и неконтролируемом стрессе у животных. В течение нескольких раз осуществляют болевое воздействие раздражением хвоста или предъявлением тока по полу клетки с животным. Такой режим воздействия создаёт неконтролируемость и невозможность избегания, что формирует у животных нарушение когнитивной сферы, дефицит познавательной деятельности и изменение поведения [8, 16].

Модель хронического непредсказуемого лёгкого стресса создаётся путём воздействия на животных не менее двух недель стрессовых факторов лёгкой и средней интенсивности. В качестве таких факторов могут выступать: периодическая депривация водой и пищей, снижение температуры, изменение социального окружения в домашней клетке и т.д. Такие типы воздействий приводят к изменениям поведения, дисфункциям иммунной и нейроэндокринной систем, что является основой депрессивноподобных состояний. Несмотря на валидность, данная модель плохо воспроизводима и трудоёмка [17, 18].

Модель стресса социального поражения очень распространена при изучении эндофенотипов депрессии. У грызунов моделируется ситуация, при которой одно животное доминирует над другим. Изменения в поведении экспериментальных животных, приобретающих статус побеждённых, вызываются стрессом социального поражения, отсутствием интереса. Важно отметить, что именно социальное поражение у людей приводит к развитию чувства неконтролируемой тревоги, одиночества и некоторых симптомов депрессии. Модель стресса социального поражения является валидной и воспроизводит многие распространённые симптомы депрессии, однако является

трудоёмкой и имеет некоторые ограничения по использованию животных (например, нельзя использовать самок при создании экспериментальной модели) [9, 17].

Популярными моделями в экспериментах являются модели на основе отчаяния. Одним из способов моделирования депрессии у грызунов является иммобилизация, которая может достигаться путём подвешивания животного за хвост таким образом, чтобы животное не касалось мордой плоскости стола. Период активного движения в данной модели сменяется неподвижностью, т.е. иммобилизацией.

Аналогичный эффект наблюдается, если поместить животное в цилиндр с водой, из которого оно не может выбраться. Попадая в воду, животное сначала проявляет высокую двигательную активность, а затем застывает в воде, оставаясь неподвижным. Такое поведение оценивается как проявление отчаяния, депрессии. Данная модель депрессии впервые была предложена Роджером Порсолтом и с тех пор носит его имя [11, 17].

Модель стресса раннего периода жизни связана с повышением тревожности, нарушениями сна, нейроэндокринными изменениями, характерными для депрессий во взрослом возрасте. Одной из наиболее популярных моделей повышения чувствительности к стрессу и развития депрессивных состояний является модель материнской депривации. Детёнышей отлучают от матери на несколько часов в сутки (3–6 часов) в течение первых двух недель жизни. В результате усиливается реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развивается состояние депрессии [10, 11].

Некоторые авторы (Стрекалова Т.В. с соавт.) предлагают модель, основанную на комбинации нескольких типов стрессоров. В течение четырёх недель применяют воздействия в следующей последовательности:

- 1–7 дни совместная экспозиция крыс и мышей в одной клетке, разделённой сетчатой перегородкой;
- 8–10 дни – ограничение подвижности животных в пластиковом пенале в течение 2-х часов;
- 11–17 дни – периодическая экспозиция крыс и мышей в одной клетке (от 3 до 12 часов в сутки);
- 18–19 дни – стресс ограничения подвижности с водной иммерсией (животное помещается в пенал на 10 минут так, чтобы его тело до середины груди было помещено в воду);
- 20–22 дни – комбинированный стресс ограничения подвижности с водной иммерсией и двухчасовой стресс иммобилизации в пластиковом пенале;
- 23 день – подвешивание за хвост (два раза в день по 20 минут);
- 24–26 дни – подвешивание за хвост и ограничение подвижности с водной иммерсией;
- 27–28 дни – подвешивание за хвост и двухчасовой стресс иммобилизации в пластиковом пенале [11].

Фармакологические модели основаны на введении различных веществ модельным животным. Многие методы основаны на воспалительных реакциях и иммунном ответе. Внутривентральное введение животным липополисахарида (0,1 мг/кг в течение 4 недель) или интерферона-альфа (10 МЕ/кг/мл в течение 33 дней) позволяет изучать

причины развития депрессии и способы её коррекции. Внутривентральное однократное введение животным раствора резерпина (4 мг/кг в 1 мл) истощает запасы медиаторов-катехоламинов и обладает выраженной депрессогенной активностью [19].

Социальные модели являются наиболее приближенными к человеческим депрессиям, легко воспроизводятся и не требуют специальных препаратов. Социальная изоляция в раннем возрасте достигается путём отсаживания животных в отдельную клетку на срок от 21 дня до 18 недель. Выраженную симптоматику депрессии можно наблюдать и в модели социального поражения. В домашнюю клетку к самцу помещают более крупную или агрессивную особь, тем самым предопределяя проигрыш самца, вызывающий при этом ангедонию, социальное отчуждение и снижение активности. Для создания модели достаточно два агрессора на 12–15 животных. Конфликтную ситуацию следует создавать несколько раз (2–6). Одной из модификаций является модель сенсорного контакта. Самцы, помещённые в одну клетку, отделяются друг от друга прозрачной перегородкой таким образом, что могут друг друга слышать, видеть, чувствовать, но не могут взаимодействовать физически. Ежедневно во второй половине дня убирают перегородку на два часа, вызывая тем самым конфронтацию животных. Выявляют агрессора, а побеждённого самца после этого пересаживают в клетку с новым агрессором. Если атаки длятся более 3-х минут, взаимодействие насильно прекращают, возвращая перегородку [11, 13, 17].

Следует отметить, что выбор той или иной модели всегда определяется возможностями и задачами исследования.

Оценка эффективности моделей с помощью поведенческих тестов

Оценка неврологического и психического статуса животных является значимым элементом для подтверждения эффективности экспериментальной модели. Для оценки поведения животных используют стандартные методики, направленные на выявление различных проявлений депрессии.

Тест «Открытое поле» позволяет регистрировать разнообразные поведенческие компоненты, а именно двигательную активность грызунов, уровень тревожности животных, уровень ориентировочно-исследовательского поведения. Важными показателями для констатации признаков депрессии в условиях тестовой площадки являются: количество пересечённых квадратов и вертикальных стоек, количество обнюхиваний центральных отверстий, продолжительность и количество груминговых реакций, количество дефекаций и время замирания, а также общий характер и стратегия перемещения по арене поля. Высокий уровень дефекаций, длительные эпизоды замирания в одном квадрате поля, низкий уровень двигательной активности, длительный и частый груминг, избегание выходов в центральную часть поля и перемещение вдоль пристеночной области свидетельствуют о высокой тревожности и психоэмоциональной напряжённости животного, что является отражением развития депрессивного состояния.

Тест Порсолта напрямую отражает состояние депрессии. В течение трёх минут регистрируют время первого «зависания» в воде, суммарное время неподвижности в цилиндре и количество направленных на освобождение движений. Чем больше процент времени, проведённом в состоянии неподвижности, тем сильнее выражены признаки депрессии. Аналогично интерпретируют суммарный период иммобильности в течение 6 минут в тесте подвешивания за хвост.

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» является общепринятым методом оценки состояния тревожности и часто используется при фармакологической валидации эффективности антидепрессантов. Оценивают время, проведённое животным в открытых и закрытых рукавах площадки, количество переходов между рукавами, время нахождения в центре. В целях безопасности животные предпочитают закрытые рукава площадки. У животных, которые предпочитают открытые рукава, признаки депрессии отсутствуют.

Тест «Чёрно-белая камера» концептуально сходен с предыдущим тестом и также основан на конфликте мотивации исследования нового пространства и мотивации безопасности плохо освещённого пространства. Регистрируют следующие параметры: время, проведённое в светлом отсеке; латентный период захода в светлый отсек; количество вертикальных стоек. Интерпретация результатов аналогична тесту «Приподнятый крестообразный лабиринт».

Существует ряд тестов, которые используют для оценки интегрального показателя тревожности, как одного из важных компонентов депрессивного состояния. К ним относятся: тест латентного спуска с высоты, тест латентного периода прохождения через отверстие, тест закапывания шариков [2].

Тест потребления сахарозы используется для оценки степени ангедонии. Снижение потребления сахарозы грызунами указывает на один из основных симптомов депрессии. При этом учитывают и общее потребление сахарозы, и выбор поилки (поилка с раствором сахарозы или с водой).

Тест гипонеофагии основан на том, что животному в новой среде дают корм (орехи, семечки и т.д.) и в течение 2–5 минут оценивают следующие показатели: латентный период взятия корма в лапы, количество съеденного корма. Чем активнее поедание пищи животным, тем ниже уровень тревожности и меньше степень выраженности депрессивных симптомов, что связано со способностью преодолевать страх в ситуации новизны [8].

Заключение

Несмотря на большое количество существующих экспериментальных моделей депрессии, разработка новых валидных моделей депрессии продолжает оставаться актуальной задачей современной науки. Создание различных групп моделей позволяет изучать как молекулярно-генетические, так и поведенческие основы депрессии, механизмы её нейрофармакологической коррекции.

Литература [References]

- 1 Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Ракитко А.С. и др. Полигенные шкалы риска развития депрессии на основе GWAS с клинической валидацией: методология и дизайн исследования в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):131–140. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120111131> [Kibitov A.O., Mazo G.E., Rakit'ko A.S. et al. Polygenic depression risk scales based on GWAS with clinical validation: methodology and design of the study in the Russian population. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2020;120(11):131–140.. 2020;120(11):131–140. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120111131> (In Russ)].
- 2 Стрекалова Т.В., Сеспульо Р., Ковальзон В.М. Депрессивноподобное состояние и сон у лабораторных мышей. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2008;58(6):728–737. [Strekalova T.V., Sespul'o R., Koval'zon V.M. Depressive-like state and sleep in laboratory mice. *Journal of Higher Nervous Activity*. 2008;58(6):728–737. (In Russ)].
- 3 Nikkheslat N., Pariante C.M., Zunszain P.A. Neuroendocrine abnormalities in major depression: an insight into glucocorticoids, cytokines, and the kynurenine pathway. *Inflammation and Immunity in Depression: Basic Science and Clinical Application*. 2018;45–60. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811073-7.00003-9>
- 4 Davydova Yu.D., Enikeeva R.F., Kazantseva A.V., Mustafin R.N., Romanova A.R., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Genetic basis of depressive disorders. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(4):465–472. <https://doi.org/10.18699/VJ19.515>
- 5 Notaras M., van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol. Psychiatry*. 2020;25(10):2251–2274. PMID: 31900428, <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0639-2>
- 6 Valdman E.A., Kraineva V.A., Kotelnikova S.O., Sadovsky M.S. The “learned helplessness” model in rats: possibilities and limitations in assessing a depressive-like state and effects of antidepressants. *Journal Biomed*. 2021;17(2):22–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-22-34>
- 7 Исламов Р.А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных. *Вестник КазНМУ*. 2016;1:489–492. [Islamov R.A. Methodology of the experiment using laboratory animals. *Bulletin of KazNMU*. 2016;1:489–492. (In Russ)].
- 8 Макарова М.Н., Матичин А.А., Матичина А.А., Макаров В.Г. Принципы выбора животных для научных исследований. Сообщение 1. Выбор модельных организмов на основании филогенетических связей. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022;2:58–70. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-07> [Makarova M.N., Matichin A.A., Matichina A.A., Makarov V.G. Principles of choosing animals for scientific research. Message 1. Selection of model organisms based on phylogenetic relationships. *Laboratory animals for scientific research*. 2022;2:58–70. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-07> (In Russ)].
- 9 Борозденко Д.А., Хованова С.С., Киселева Н.М., Негребецкий В.В. Моделирование депрессии. *Российский медицинский журнал*. 2019;25(3):176–180. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180> [Borozdenko D.A., Hovanova S.S., Kiseleva N.M., Negrebeckij V.V. Modeling depression. *Russian Medical Journal*. 2019;25(3):176–180. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180> (In Russ)].
- 10 Перепелкина О.В., Тарасова А.Ю., Полетаева И.И. Моделирование заболеваний мозга человека в экспериментах на грызунах (краткий обзор). *Современная зарубежная психология*. 2016;5(4):13–23. <https://doi.org/10.17759/jmfp.2016050402> [Perepelkina O.V., Tarasova A.YU., Poletaeva I.I. Modeling of human brain diseases in rodent experiments (a brief overview). *Modern foreign psychology*. 2016;5(4):13–23. <https://doi.org/10.17759/jmfp.2016050402> (In Russ)]
- 11 Язуина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б. и др. Современные экспериментальные модели депрессии. *Биомедицина*. 2013;1:61–77. [Yauzina N.A., Komleva YU.K., Salmina A.B. et al. Modern experimental models of depression. *Biomedicine*. 2013;1:61–77. (In Russ)].

- 12 Galstyan D.S., Kolesnikova T.O., Kositsyn Yu.M., Zabegalov K.N., Gubaidullina M.A., Maslov G.O. et al. Modeling depression in zebrafish. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):149–156. <https://doi.org/10.17816/RCF202149-156>
- 13 Беляков В.И., Инюшкина Е.М., Громова Д.С., Инюшкин А.Н. *Лабораторные крысы: содержание, разведение и биоэтические аспекты использования в экспериментах по физиологии поведения*: учебное пособие. Самара: Издательство Самарского университета, 2021:96. [Belyakov V.I., Inyushkina E.M., Gromova D.S., Inyushkin A.N. *Laboratory rats: maintenance, breeding and bioethical aspects of use in experiments on the physiology of behavior*: a textbook. Samara: Samara University Publishing House, 2021:96. (In Russ)].
- 14 Jølsen O., Højgaard K., Christiansen S.L., Elfving B., Nutt D.J., Wegener G., Müller H.K.. Psilocybin lacks antidepressant-like effect in the Flinders Sensitive Line rat. *Acta Neuropsychiatrica*. 2019;31:213–219. PMID: 31106729, <https://doi.org/10.1017/neu.2019.15>
- 15 Jesulola E., Micalos P., Baguley I.J. Understanding the pathophysiology of depression: from monoamines to the neurogenesis hypothesis model – are we there yet? *Behav. Brain Res*. 2018;341(2):79–90. PMID: 29284108, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>
- 16 Гайдай Е.А., Гайдай Д.С. Генетическое разнообразие экспериментальных мышей и крыс: история возникновения, способы получения и контроля. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;4. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-04-09> [Gajdaj E.A., Gajdaj D.S. Genetic diversity of experimental mice and rats: the history of origin, methods of obtaining and control. *Laboratory animals for scientific research*. 2019;4. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-04-09> (In Russ)].
- 17 Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В. Современные методы и оборудование для оценки поведения лабораторных животных (обзор). *Животноводство и кормопроизводство*. 2018;1:106–113. [Notova S.V., Kazakova T.V., Marshinskaya O.V. Modern methods and equipment for assessing the behavior of laboratory animals (review). *Animal husbandry and feed production*. 2018;1:106–113. (In Russ)].
- 18 Ордян Н.Э., Малышева О.В., Акулова В.К., Холова Г.И., Пивина С.Г. Нарушение когнитивных функций потомков самцов крыс, подвергнутых стрессированию в парадигмах «стресс–рестресс» или «выученная беспомощность»: роль инсулиноподобного фактора роста. *Интегративная физиология*. 2021;2(1):61–70. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-61-70> [Ordyan N.E., Malysheva O.V., Akulova V.K., Holova G.I., Pivina S.G. Impairment of cognitive functions of the descendants of male rats subjected to stress in the paradigms of "stress–restress" or "learned helplessness": the role of an insulin-like growth factor. *Integrative physiology*. 2021;2(1):61–70. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-61-70> (In Russ)].
- 19 Wang Q., Timberlake M.A., Prall K., Dwivedi Y. The recent progress in animal models of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017;3(77):99–109. PMID: 28396255, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008>
- 20 Беляков В.И., Громова Д.С., Кучеренко К.Н. Поведенческие эффекты мелатонинсодержащего лекарственного средства Вальдоксан в условиях фармакологической модели депрессии. *Современные вопросы биомедицины*. 2018;2(4):37–45. [Belyakov V.I., Gromova D.S., Kucherenko K.N. Behavioral effects of the melatonin-containing drug Valdoxan in a pharmacological model of depression. *Modern issues of biomedicine*. 2018;2(4):37–45. (In Russ)].

Авторская справка**Горомова Дарья Сергеевна**

Старший преподаватель кафедры общей и молекулярной биологии.
ORCID 0000-0003-0650-0252; d.s.gromova@samsmu.ru

Вклад автора: анализ литературных данных, разработка концепции обзора.

Попова Нелли Рустамовна

Канд. биол. наук, заведующая лабораторией изотопных исследований.

ORCID 0000-0002-0982-6349

Вклад автора: анализ литературных данных, подготовка плана обзора.

Павлова Ольга Николаевна

Д-р биол. наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф.

ORCID 0000-0002-8055-1958

Вклад автора: анализ литературных данных.

Мякишева Юлия Валерьевна

Д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой общей и молекулярной биологии.

ORCID 0000-0003-0947-511X

Вклад автора: анализ литературных данных.

Павленко Снежанна Ивановна

Канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф.

ORCID 0000-0001-5506-5328; pavlenko.snezhan@mail.ru

Вклад автора: подготовка текста статьи.

Author's reference**Dar'ya S. Gromova**

Senior Lecturer of the Department of General and Molecular Biology.
ORCID 0000-0003-0650-0252; d.s.gromova@samsmu.ru

Author's contribution: analysis of literary data, development of the review concept.

Nelli R. Popova

Cand. Sci. (Biol.), Head of the Isotope Research Laboratory.

ORCID 0000-0002-0982-6349

Author's contribution: analysis of literary data, preparation of a review plan.

Olga N. Pavlova

Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Physiology with the course of Life Safety and Disaster Medicine.

ORCID 0000-0002-8055-1958

Author's contribution: analysis of literary data.

Yuliya V. Myakisheva

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Molecular Biology.

ORCID 0000-0003-0947-511X

Author's contribution: analysis of literary data.

Snezhan I. Pavlenko

Cand. Sci. (Biol.), Docent, Associate Professor of the Department of Physiology with the course of life safety and disaster medicine.

ORCID 0000-0001-5506-5328; pavlenko.snezhan@mail.ru

Author's contribution: preparation of the text of the article.

ОСОБЕННОСТИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА У ЛЮДЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ СИТУАТИВНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ НЕВЕРБАЛЬНЫХ ЗАДАНИЙ

С.И. Павленко^{1, 2}, Д.С. Громова², О.А. Ведясова¹, А.М. Ковалёв², А.И. Будаев^{1, 2}

¹Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва,
Московское шоссе, д. 34, Самара, Россия, 443086

²Самарский государственный медицинский университет, Самарский государственный медицинский университет,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099

Резюме. *Цель исследования:* сравнить параметры электроэнцефалограммы у лиц с различным уровнем тревожности при выполнении невербальных заданий. *Объект и методы.* Исследование проводилось на 20 студентах женского пола, возрастом от 18 до 22 лет. Все исследования осуществлялись на добровольной, письменно подтверждённой основе с соблюдением биоэтических норм, регламентирующих проведение наблюдений на человеке. Уровень ситуативной тревожности определяли с помощью теста Спилберга – Ханина. Спектральную мощность ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) регистрировали с помощью нейровизора «NVX 36 digital DC EEG» с использованием шапочки с набором электродов, которые располагались на голове испытуемых по международной системе «10–20». Запись ЭЭГ длилась 1–2 минуты до и в ходе выполнения невербальных заданий. В качестве невербальных заданий испытуемым предлагали выполнить лабиринтный тест Портсуса и интеллектуальный тест Кеттелла. Полученные результаты обрабатывали статистическими методами. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Все полученные данные представлены как средние арифметические $\pm$ стандартные ошибки среднего, а также изменения средних значений в %. *Результаты исследования.* Установлено, что динамика параметров ЭЭГ в условиях выполнения невербальных заданий у студентов зависит от уровня их ситуативной тревожности. У лиц с низким уровнем ситуативной тревожности при выполнении невербальных заданий наблюдается рост спектральной мощности параметров ЭЭГ бета2- и гамма-волн в лобных, теменных, затылочных и центральных отведениях. У испытуемых со средним уровнем тревожности в условиях выполнения невербальных заданий заметно усилились параметры ЭЭГ бета2- и гамма-волн в лобных, затылочных и теменных отведениях. Лица с высоким уровнем тревожности отличаются ростом спектральной мощности альфа-, бета2- и гамма-ритмов в лобных, центральных, теменных и затылочных отведениях.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, ситуативная тревожность, невербальные задания, когнитивная нагрузка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана грантом президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК-4515.2022.2.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Павленко С.И., Громова Д.С., Ведясова О.А., Ковалёв А.М., Будаев А.И. Особенности биоэлектрической активности мозга у людей с различным уровнем ситуативной тревожности при выполнении невербальных заданий. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):34–38. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.3>

FEATURES OF BIOELECTRIC BRAIN ACTIVITY IN PEOPLE WITH DIFFERENT LEVEL OF SITUATIONAL ANXIETY WHEN PERFORMING NON-VERBAL TASKS

S.I. Pavlenko^{1, 2}, D.S. Gromova², O.A. Vedyasova¹, A.M. Kovalev¹, A.I. Budaev^{1, 2}

¹Samara University, 34 Moskovskoe shosse str., Samara, 443086, Russia

²Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia

Abstract. *The purpose of the study:* to analyze the parameters of the electroencephalogram in individuals with different levels of anxiety when performing non-verbal tasks. *Object and methods.* The study was conducted on 20 female students, aged 18 to 22 years. All studies were carried out on a voluntary basis, confirmed in writing, in compliance with bioethical standards governing the conduct of observations on humans. The level of situational anxiety was determined using the Spielberg-Khanin test. The spectral power of the electroencephalogram rhythms was recorded using the NVX 36 digital DC EEG neurovisor using a cap with a set of electrodes that were placed on the head of the subjects according to the international 10–20 system. The EEG recording lasted 1–2 minutes before and during the performance of nonverbal tasks. As non-verbal tasks, the subjects were asked to complete the Portus maze test and the Cattell intellectual test. The results obtained were statistically processed. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. All data obtained are presented as arithmetic means $\pm$ standard errors of the mean, as well as changes in average values in %. *Research results.* It was found that the dynamics of EEG parameters in the performance of non-verbal tasks in students depends on the level of their situational anxiety. In persons with a low level of situational anxiety, when performing non-verbal tasks, an increase in the spectral power of the EEG parameters of beta2 and gamma waves in the frontal, parietal, occipital, and central leads is observed. In subjects with an average level of anxiety in the conditions of performing non-verbal tasks, the EEG parameters of beta2 and gamma waves in the frontal, occipital, and parietal leads noticeably increased. Persons with a high level of anxiety are characterized by an increase in the spectral power of alpha, beta2 and gamma rhythms in the frontal, central, parietal and occipital leads.

Key words: EEG, situational anxiety, nonverbal tasks, cognitive load.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. The work was supported by a grant from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists – candidates of sciences MK-4515.2022.2.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Pavlenko S.I., Gromova D.S., Vedyasova O.A., Kovalev A.M., Budaev A.I. Features of bioelectric brain activity in people with different level of situational anxiety when performing non-verbal tasks. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):34–38. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.3>

Введение

В настоящее время проблема изучения психоэмоционального состояния студентов приобретает всё большую актуальность, что связано с реализацией одного из приоритетных направлений – внедрением здоровьесберегающих технологий в образовательный процесс.

Последние годы в ряде исследований отмечается повышение уровня тревожности среди студентов и неудовлетворительный показатель здоровья, что, как известно, отражает уровень адаптационно-приспособительных возможностей человека [1, 2]. Повышенная тревожность негативно влияет на результативность деятельности, на психическое и соматическое здоровье, когнитивные способности и память. В настоящее время хорошо исследована взаимосвязь тревожности с когнитивными функциями у школьников. У учащихся с низким уровнем тревожности формируется более тонкая система анализа стимулов, связанная с развитием когнитивных структур, характеризующихся большей сложностью, обособлением и автономностью подструктур, отвечающих за обработку сложной информации [3].

Одним из наиболее удобных и информативных методов комплексного изучения механизмов адаптации у обучающихся является оценка функциональной активности центральной нервной системы, а именно анализ параметров электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [4].

На сегодняшний день имеются только отдельные работы, указывающие на взаимосвязь параметров биоэлектрической активности мозга и тревожности [5–7]. Доказано, что каждый уровень тревожности сопровождается своим определённым изменением ритмов биоэлектрической активности. Так, лица с высоким уровнем тревожности обладают повышенной тета-активностью. Поэтому этот ритм называют «стресс-ритмом» или ритмом напряжения. Увеличение мощности тета-ритма указывает на эмоциональное возбуждение, которое обусловливается кортико-лимбическим взаимодействием и активацией коры больших полушарий со стороны лимбической системы [5, 8].

Однако вопрос о взаимодействии полушарий у людей с различной тревожностью в ходе выполнения невербальных заданий до сих пор остаётся практически не изученным, что и определило наше исследование.

Цель данной работы: сравнить параметры электроэнцефалограммы у лиц с различным уровнем тревожности при выполнении невербальных заданий.

Объект и методы

Исследование проводилось на 20 студентах женского пола, возрастом от 18 до 22 лет, обучающихся на биологическом факультете Самарского университета. Все исследования осуществлялись на добровольной, письменно подтверждённой основе с соблюдением биоэтических норм, регламентирующих проведение наблюдений на человеке.

Уровень ситуативной тревожности определяли с помощью теста Спилберга – Ханина. По итогам тестирования формировали три группы испытуемых: 1) с высоким уровнем тревожности; 2) со средним уровнем тревожности; 3) с низким уровнем тревожности.

Спектральную мощность ритмов электроэнцефалограммы регистрировали с помощью нейровизора «NVX 36 digital DC EEG» с использованием шапочки с набором электродов, которые располагались на голове испытуемых по международной системе «10–20». Запись ЭЭГ осуществлялась с помощью отводящих электродов биполярным способом. Кривую ЭЭГ регистрировали в стандартных отведениях: в лобных (Fp1, Fp2, F4, F3), височных (T4, T3), центральных (C4, C3), в затылочных (O2, O1) и теменных (P4, P3) долях. Во время проведения исследования все испытуемые находились в положении сидя в состоянии относительного психоэмоционального покоя с закрытыми глазами в помещении со свето- и звукоизоляцией. Запись ЭЭГ длилась 1–2 минуты до и в ходе выполнения невербальных заданий.

В качестве невербальных заданий испытуемым предлагали выполнить лабиринтный тест Портсуса и интеллектуальный тест Кеттелла.

Полученные результаты обрабатывали статистическими методами, используя Normality Test (Shapiro-Wilk) для оценки распределения изучаемых показателей, парный t-test для сравнения значений показателей ЭЭГ у испытуемых с одинаковым уровнем тревожности в состоянии покоя и при выполнении невербальных заданий. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Все полученные данные представлены как средние арифметические $\pm$ стандартные ошибки среднего, а также изменения средних значений в %.

Результаты исследований и их обсуждение

В ходе исследования были выявлены определённые различия в изменениях спектральной мощности ритмов ЭЭГ у испытуемых с различным уровнем ситуативной тревожности в условиях выполнения невербальных заданий.

Было установлено, что у лиц с низким уровнем ситуативной тревожности под влиянием невербальных заданий различия в спектральной мощности ЭЭГ касались только бета2- и гамма-ритмов. При работе самые существенные отклонения показателя спектральной мощности бета2-ритмов у низкотревожных лиц были зафиксированы в затылочных отведениях (О2). В результате выполнения невербальных заданий мощность бета2-ритмов у испытуемых возрастала от $4,62 \pm 0,77$ до $7,20 \pm 1,40$ Гц ($p < 0,05$).

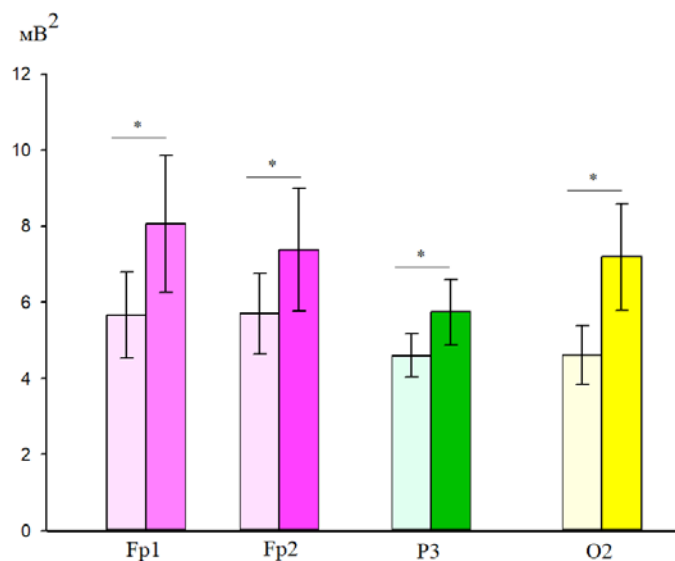


Рисунок 1. Изменения спектральной мощности бета2-волн в лобных (Fp1, Fp2), теменных (P3) и затылочных (O2) отведениях больших полушарий у испытуемых с низким уровнем ситуативной тревожности в ходе выполнения невербальных заданий. Светлые столбики – значения в состоянии покоя, тёмные – при выполнении заданий. * ($p < 0,05$) – статистически значимые различия с исходным уровнем

Figure 1. Changes in β 2-wave spectral power in frontal (Fp1, Fp2), parietal (P3) and occipital (O2) leads of the large hemispheres in subjects with a low level of situational anxiety during the performance of nonverbal tasks. Light bars – values at rest, dark bars – during task performance. * ($p < 0,05$) – statistically significant differences with the initial level

При обследовании лиц со средним уровнем тревожности было выявлено, что под воздействием невербальных заданий различия в спектральной мощности ЭЭГ, также как и у лиц с низким уровнем тревожности, касались только бета2- и гамма-ритмов. При анализе изменений спектральной мощности бета2-волн было установлено, что максимальное увеличение спектральной мощности во время выполнения невербальных заданий отмечалось в затылочных отведениях (O2) от $6,84 \pm 0,67$ до $10,33 \pm 1,19$ Гц ($p < 0,01$). Помимо этого, статистически значимый рост по сравнению с состоянием покоя обнаружен и в лобных отведениях (F4 и F3) – 32,58 % и 46,86 % ($p < 0,05$) соответственно. Спектральная мощность гамма-

В то время как увеличение спектральной мощности бета2-ритмов в лобных отведениях – Fp1 и Fp2 составило 42,40 % и 29,47 % ($p < 0,05$) соответственно. Спектральная мощность бета2-ритмов в теменных отведениях (P3) после выполнения тестовых заданий статистически значимо изменялась от $4,60 \pm 0,57$ до $5,74 \pm 0,86$ Гц (рис. 1).

Анализ изменений спектральной мощности гамма-волн у низкотревожных лиц показал более выраженное увеличение в затылочных отведениях (O2) от $4,74 \pm 0,93$ до $7,66 \pm 1,63$ Гц ($p < 0,05$). Кроме этого, статистически значимая тенденция к росту была выявлена в лобных (F3), центральных (C3) и теменных (P3, P4) отведениях. Средняя разница спектральной мощности гамма-волн в указанных выше отведениях составила $1,84 \pm 0,12$ Гц (рис. 2).

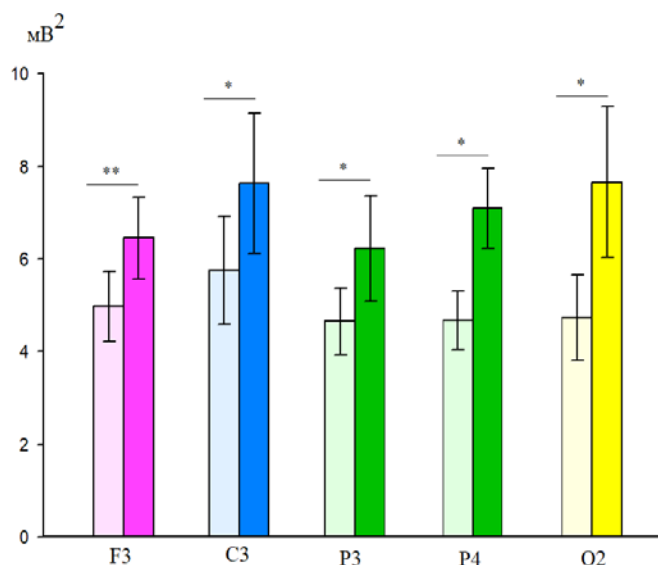


Рисунок 2. Изменения спектральной мощности гамма-волн в лобных (F3), центральных (C3), теменных (P3, P4) и затылочных (O2) отведениях больших полушарий у испытуемых с низким уровнем ситуативной тревожности в ходе выполнения невербальных заданий. Светлые столбики – значения в состоянии покоя, тёмные – при выполнении заданий. * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) – статистически значимые различия с исходным уровнем

Figure 2. Changes in the spectral power of γ waves in frontal (F3), central (C3), parietal (P3, P4) and occipital (O2) leads of the large hemispheres in subjects with a low level of situational anxiety during the performance of nonverbal tasks. Light bars – values at rest, dark bars – during task performance. * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) – statistically significant differences with the baseline level

ритмов с большей выраженностью увеличивалась в теменных отведениях (P3) от $5,83 \pm 0,63$ до $11,76 \pm 2,65$ Гц ($p < 0,05$). Кроме того, после выполнения невербальных заданий спектральная мощность статистически значимо изменялась от $6,23 \pm 0,42$ до $8,81 \pm 1,21$ Гц в лобных отведениях (F4) и от $7,07 \pm 0,84$ до $12,07 \pm 1,25$ Гц в затылочных отведениях (O2).

У лиц с высоким уровнем ситуативной тревожности достоверные отличия наблюдались в изменениях спектральной мощности альфа-, бета2- и гамма-ритмов. Анализ показал, что спектральная мощность альфа-ритмов наиболее существенно в указанных условиях увеличивалась в затылочных (O1) отведениях от $8,12 \pm 1,22$ до $25,56 \pm 5,05$ Гц ($p < 0,01$), а в лобных отведениях (F3) –

от $7,14 \pm 0,37$ до $11,66 \pm 1,72$ Гц ($p < 0,05$). Значения бета2-ритмов резко возрастали в центральных отведениях (C4 и C3). В среднем увеличение мощности, по сравнению с состоянием покоя, составило 107,81 % ($p < 0,05$). Спектральная мощность бета2-ритмов в теменных отведениях (P3) после выполнения тестовых заданий возросла с $6,30 \pm 0,30$ до $12,74 \pm 2,04$ Гц ($p < 0,05$). Кроме этого, статистически значимая тенденция к росту была выявлена в лобных (Fp1, F4, F3) отведениях. Средняя разница спектральной мощности бета2-волн в указанных выше отведениях составила 132,42 % ($p < 0,01$) (рис. 3).

При анализе изменений спектральной мощности гамма-волн наблюдался статистически значимый рост спектральной мощности центральных (C4 и C3) отведений в среднем от $5,86 \pm 0,69$ до $12,58 \pm 1,87$ Гц. После выполнения невербальных заданий спектральная мощность в теменных отведениях (P3) увеличивалась на 102,22 % ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием покоя. Выполнение умственной нагрузки вызывало достоверное увеличение спектральной мощности в лобных (Fp1, F4 и F3) отведениях в среднем на 132,35 % ($p < 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, в ходе исследования было выявлено, что у лиц с высоким уровнем тревожности динамика параметров ЭЭГ выражена сильнее, чем у лиц с низким уровнем. Изменения наблюдались при анализе бета2- и гамма-

ритмов. Бета-активность связана с процессами внимания, а высокочастотные составляющие данного ритма – с неблагоприятным эмоциональным состоянием: тревожностью, страхом и раздражительностью. Гамма-ритм возникает при сосредоточенности на поставленной задаче, во время учёбы. Мощность альфа-ритмов у лиц с высоким уровнем тревожности значительно увеличивалась в лобных и центрально-теменных отделах. Спектральная мощность альфа-волн возрастала при экспериментальных тревожных мыслях. У всех групп испытуемых значимый рост спектральной мощности имели лобные отведения. Это может свидетельствовать об эмоциональном подъёме и творческом подходе к заданию. Кроме того, у лиц с высоким и низким уровнем тревожности заметно возрастала спектральная мощность в теменных отведениях. В лобных и теменных долях мозга находятся структуры лимбической системы, отвечающие за возникновение эмоций. В затылочных отведениях наблюдался рост спектральной мощности параметров ЭЭГ во всех группах испытуемых, что может быть связано с зрительным восприятием.

В целом же можно говорить о том, что более адаптивный тип реагирования параметров ЭЭГ к условиям выполнения невербальных заданий присущ лицам с низким уровнем тревожности, а менее адаптивный – с высоким.

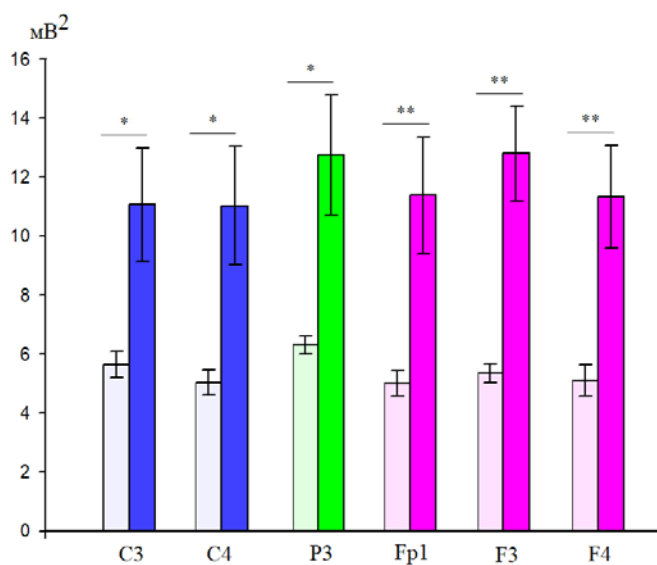


Рисунок 3. Изменения спектральной мощности бета2-волн в лобных (Fp1, F4 и F3), центральных (C4 и C3) и теменных (P3) отведениях больших полушарий у испытуемых с высоким уровнем ситуативной тревожности в ходе выполнения невербальных заданий. Светлые столбики – значения в состоянии покоя, тёмные – при выполнении заданий. * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) – статистически значимые различия с исходным уровнем

Figure 3. Changes of β_2 -wave spectral power in frontal (Fp1, F4 and F3), central (C4 and C3) and parietal (P3) leads of the large hemispheres in subjects with a high level of situational anxiety during performance of nonverbal tasks. Light bars – values at rest, dark bars – during task performance. * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) – statistically significant differences with the baseline level

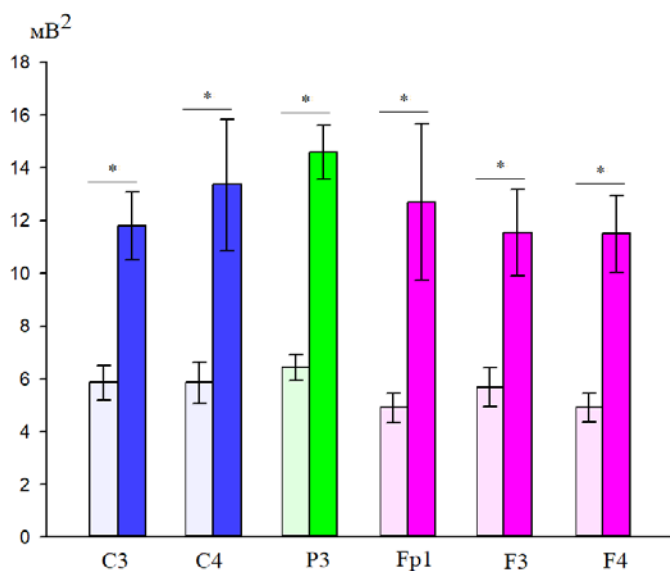


Рисунок 4. Изменения спектральной мощности гамма-волн в лобных (Fp1, F4 и F3), центральных (C4 и C3) и теменных (P3) отведениях больших полушарий у испытуемых с высоким уровнем ситуативной тревожности в ходе выполнения невербальных заданий. Светлые столбики – значения в состоянии покоя, тёмные – при выполнении заданий. * ($p < 0,05$) – статистически значимые различия с исходным уровнем

Figure 4. Changes in the spectral power of γ waves in frontal (Fp1, F4 and F3), central (C4 and C3) and parietal (P3) leads of the large hemispheres in subjects with a high level of situational anxiety during the performance of nonverbal tasks. Light bars – values at rest, dark bars – during task performance. * ($p < 0,05$) – statistically significant differences with the baseline level

Литература [References]

- Ходжиев М., Прокопенко Л.В., Юшкова О.И., Капустина А.В., Гуломова Р.А. Физиологическое определение степени адаптационно-приспособительных реакций к трудовому и учебному процессам у мигрантов и студентов. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНИСО*. 2019;3(312):94–99. [Khodzhiyev M., Prokopenko L.V., Yushkova O.I., Kapustina A.V., Gulomova R.A. Physiological determination of the degree of adaptive reactions to labor and educational processes in migrants and students. *Public health and life environment – PH&LE*. 2019;3(312):94–99. (In Russ)].
- Грехов Р.А., Сулейманова Г.П., Адамович Е.И. Роль тревоги в психофизиологии стресса. *Естественные науки*. 2017;1:89–91. [Grekhov R.A., Suleymanova G.P., Adamovich E.I. The role of anxiety in the psychophysiology of stress. *Natural sciences*. 2017; 1:89–91. (In Russ)].
- Gut Yu. N., Kabardov M. K., Kosheleva Yu. P., Moskvitina, O. A. Cognitive functions and personality traits of students in different educational environments. *Perspektivy nauki i obrazovaniya*. 2021;53(5):323–333. <https://doi.org/10.32744/pse.2021.5.22>
- Асташенко А.П., Горбатенко Н.Б., Дорохов Е.В., Варварова С.И., Зяблова П.В. Влияния тревожности, связанной с экзаменационным стрессом, на смещение зрительного внимания и электрическую активность фронтальных зон коры. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020;2:113–119. [Astashchenko A.P., Gorbatenko N.B., Dorokhov E.V., Varvarova S.I., Zablova P.V. The effects of anxiety associated with exam stress on the shift of visual attention and electrical activity of the frontal cortex. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2020;2:113–119. (In Russ)].
- Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И., Каратыгин Н.А., Бирюкова Е.В., Венерина Я.А. Динамика спектральных характеристик ЭЭГ у лиц с разной личностной тревожностью при когнитивной деятельности. *Физиология человека*. 2021;1:20–30. [Dzhebrailova T. D., Korobeynikova I.I., Karatygin N.A., Biryukova E.V., Venerina YA.A. Dynamics of spectral characteristics of EEG in individuals with different personality anxiety in cognitive activity. *Human physiology*. 2021;1:20–30. (In Russ)].
- Каратыгин Н.А., Коробейникова И.И., Венерина Я.А., Бирюкова Е.В. Связь личностной тревожности со спектрально-когерентными характеристиками α 1-ритма электроэнцефалограммы человека. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;9:91–97. [Karatygin N.A., Korobeynikova I.I., Venerina YA.A., Biryukova E.V. The relationship of personal anxiety with the spectral-coherent characteristics of the α 1 rhythm of the human electroencephalogram. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2018;9:91–97. (In Russ)].
- Черкесова Д.У., Рабаданова А.Р. Особенности межполушарной асимметрии электрической активности мозга у лиц юношеского возраста с высоким уровнем личностной тревожности. *Молодые учёные в решении актуальных проблем современной физиологии*. 2020;80–83. [Cherkesova D.U., Rabadanova A.R. Features of interhemispheric asymmetry of electrical activity of the brain in adolescents with a high level of personal anxiety. *Young scientists in solving urgent problems of modern physiology*. 2020;80–83. (In Russ)].
- Грибанов А.В., Панков М.Н., Депутат И.С., Нехорошкова А.Н., Старцева Л.Ф., Кожевникова И.С. Нейрофизиологические подходы к оценке тревожности у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;6:33–40. [Gribanov A.V., Pankov M.N., Deputat I.S., Nekhoroshkova A.N., Startseva L.F., Kozhevnikova I.S. Neurophysiological approaches to assessing anxiety in children. *Modern problems of science and education*. 2018;6:33–40. (In Russ)].

Авторская справка

Павленко Снежанна Ивановна

Канд.биол. наук, доцент, доцент кафедры физиологии человека и животных. Доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф.

ORCID 0000-0001-5506-5328; pavlenko.snezhanina@mail.ru

Вклад автора: общая концепция выполнения работы.

Горомова Дарья Сергеевна

Старший преподаватель кафедры общей и молекулярной биологии.

ORCID 0000-0003-0650-0252; d.s.gromova@samsmu.ru

Вклад автора: формулирование выводов.

Ведясова Ольга Александровна

Д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры физиологии человека и животных.

ORCID 0000-0002-3392-6112; o.a.vedyasova@gmail.com

Вклад автора: написание текста работы.

Ковалев Александр Михайлович

Аспирант кафедры физиологии человека и животных. Ассистент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф.

ORCID 0000-0002-3729-0430

Вклад автора: написание текста работы.

Будаев Александр Иванович

Аспирант кафедры физиологии человека и животных. Ассистент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф.

ORCID 0000-0002-3729-0430

Вклад автора: подготовка числовых данных.

Author's reference

Snezhanina I. Pavlenko

Cand. Sci. (Biol.), Docent, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology. Associate Professor of the Department of Physiology with the course of life safety and disaster Medicine.

ORCID 0000-0001-5506-5328; pavlenko.snezhanina@mail.ru

Author's contribution: general concept of work performance.

Darja S. Gromova

Senior Lecturer of the Department of General and Molecular Biology.

ORCID 0000-0003-0650-0252; d.s.gromova@samsmu.ru

Author's contribution: drawing conclusions.

Olga A. Vedyasova

Dr. Sci. (Biol.), Professor, Professor of the Department of Human and Animal Physiology.

ORCID 0000-0002-3392-6112; o.a.vedyasova@gmail.com

Author's contribution: paper writing.

Alexandr M. Kovalev

Postgraduate student of the Department of Human and Animal Physiology. Assistant of the Department of Physiology with a course in life safety and disaster medicine.

ORCID 0000-0002-3729-0430

Author's contribution: paper writing.

Aleksandr I. Budaev

Postgraduate student of the Department of Human and Animal Physiology. Assistant of the Department of Physiology with the course of life safety and Disaster Medicine.

ORCID 0000-0002-3729-0430

Author's contribution: numerical data preparation.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.4>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 612.63-613.2.03

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫСОКОБЕЛКОВОГО, НИЗКОУГЛЕВОДНОГО РАЦИОНА БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ САМОК КРЫС НА РАЗВИТИЕ ИХ ПОТОМСТВА

А.А. Макаrchева, И.Д. Романова, Е.М. Инюшкина, Р.А. ЗайнулинСамарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва,
Московское шоссе, д. 34, Самара, Россия, 443086

Резюме. В современном мире большую актуальность приобретает характер питания человека. Это связано с распространением таких заболеваний как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и нарушение метаболизма. Здоровье человека и его потомства встаёт на первый план. В связи с этим в данный момент популярность приобретают высокобелковые, низкоуглеводные диеты. *Цель исследования:* выявить влияние высокобелкового, низкоуглеводного рациона беременных и кормящих самок крыс на развитие их потомства. *Объект и методы.* Эксперимент проводили на потомстве самок крыс. Самки крыс контрольной группы получали нормальное питание, а для экспериментальной группы был составлен особый высокобелковый, низкоуглеводный рацион, который поддерживался на протяжении всей беременности и на первой неделе после родов. В результате проведённого исследования было выявлено, что пищевой рацион с повышенным содержанием белка благоприятно влияет на развитие крысят в отставленные сроки: они имеют более выраженную прибавку массы тела, повышенную исследовательскую активность и менее подвержены тревожности.

Ключевые слова: самки крыс, высокобелковый рацион, низкоуглеводный рацион, потомство крыс, тест «Открытое поле», тест «Тёмно-светлая камера».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены правила обращения с животными при их использовании в биомедицинских исследованиях.

Для цитирования: Макаrchева А.А., Романова И.Д., Инюшкина Е.М., Зайнулин Р.А. Физиологические последствия использования высокобелкового, низкоуглеводного рациона беременных и кормящих самок крыс на развитие их потомства. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):39–42. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.4>

PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF USING A HIGH-PROTEIN, LOW-CARBOHYDRATE DIET OF PREGNANT AND LACTATING FEMALE RATS ON THE DEVELOPMENT OF THEIR OFFSPRING

A.A. Makarcheva, I.D. Romanova, E.M. Inyushkina, R.A. Zaynulin

Samara University, 34 Moskovskoe shosse str., Samara, 443086, Russia

Abstract. In the modern world, the nature of human nutrition is becoming more relevant. This is due to the spread of diseases such as diabetes mellitus, cardiovascular diseases and metabolic disorders. The health of a person and his offspring comes to the fore. In this regard, high-protein, low-carbohydrate diets are becoming popular at the moment. *The aim of the study* was to identify the effect of a high-protein, low-carbohydrate diet of pregnant and lactating female rats on the development of their offspring. *Object and methods.* The experiment was carried out on the offspring of female rats. The female rats of the control group received normal nutrition, and for the experimental group a special high-protein, low-carbohydrate diet was compiled, which was maintained throughout pregnancy and in the first week after delivery. As a result of the study, it was revealed that a diet with an increased protein content has a beneficial effect on the development of baby rats in delayed terms: they have a more pronounced weight gain, increased research activity and are less prone to anxiety.

Key words: female rats, high-protein diet, low-carbohydrate diet, offspring of rats, the "Open field" test, the "Dark-light camera" test.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that the rules for the treatment of animals are observed when they are used in biomedical research.

Cite as: Makarcheva A.A., Romanova I.D., Inyushkina E.M., Zaynulin R.A. Physiological effects of using a high-protein, low-carbohydrate diet of pregnant and lactating female rats on the development of their offspring. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):39–42. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.4>

Введение

В настоящее время человечество всё чаще задумывается о своём здоровье и здоровье будущих поколений. В современных источниках представлено огромное количество диет с подробным описанием их пользы и негативных последствий. На первый план всё чаще выходят модели питания, связанные с высокобелковыми диетами. До сих пор идут дискуссии о том, какое количество белка в рационе является оптимальным для человека.

В современном мире всё большую популярность приобретают высокобелковые, низкоуглеводные диеты. В настоящее время их используют не только профессиональные спортсмены, но и люди, ведущие обычный, часто сидячий, образ жизни. Некоторые женщины не отказываются от данного рациона даже в период беременности.

В нашем исследовании самки крыс контрольной группы получали нормальное питание, а для экспериментальной группы был составлен особый высокобелковый, низкоуглеводный рацион, который поддерживался на протяжении всей беременности и на первой неделе после родов. В результате проведённого исследования было выявлено, что пищевой рацион с повышенным содержанием белка благоприятно влияет на развитие крысят в отставленные сроки. Они имеют более выраженную прибавку массы тела, повышенную исследовательскую активность и менее подвержены тревожности.

Цель исследования: выявить влияние высокобелкового, низкоуглеводного рациона беременных и кормящих самок крыс на развитие их потомства.

Задачи

Сравнить массу детёнышей крыс, находящихся на повышенном белковом рационе, с массой детёнышей крыс, находящихся на стандартном питании.

С помощью теста «Открытое поле» и «Тёмно-светлая камера» сравнить исследовательскую активность потомства животных со стандартным и экспериментальным рационами питания.

Выявить подверженность стрессу у потомства крыс с повышенным белковым питанием и у детёнышей крыс со стандартным рационом питания.

Объект и методы

Эксперимент проводили на потомстве самок крыс, находившихся на обычной диете, и самок, получавших до, во время и после рождения детёнышей усиленное белковое питание. Десять самок крыс были разделены на две группы – контрольную и экспериментальную, по пять особей в каждой группе. Животные обеих групп имели сходную массу и условия содержания. Все животные на момент начала эксперимента не были беременны. Самки контрольной группы животных получали рацион согласно суточным кормовым нормам [1]. Для животных экспериментальной группы была составлена особая диета с низким содержанием углеводов и высоким содержанием белка (Белки(Б)/жиры(Ж)/углеводы(У) = 64 % / 3 % / 33 % при норме для беременных крыс Б/Ж/У = 18–25 % / 5 %

/ 70–77 %) [2, 3]. Обе группы крыс содержались в стандартных условиях вивария с естественным освещением и свободным доступом к воде и пище.

В возрасте 3 и 5 недель проводили измерение массы детёнышей на весах «Лидер ВЭУ-2-0,5/1».

Также на 5-й неделе исследовалось поведение в тестовых установках «Открытое поле» и «Тёмно-светлая камера».

Полученные результаты обрабатывали количественно методами вариационной статистики с применением t-теста для непарных и парных сравнений и теста Манна – Уитни с помощью компьютерной программы SigmaPlot 12.5 (SYSTAT Software). Статистически значимыми результатами считали значения при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведённого исследования нами были получены следующие данные: на 3-й неделе исследования средняя масса тела животных составляла в контрольной группе $22,1 \pm 0,8$ г, в экспериментальной – $23,4 \pm 1,2$ г, значимых отличий не было. На 5-й неделе медиана значений в контрольной и экспериментальной группах составила 47,5 и 52,0 г соответственно ($p < 0,05$, тест Манна – Уитни) (рис. 1).

Более ранние исследования факторов увеличения роста, проведенные M. Rolland-Cachera и соавт., показывают, что дети с большим уровнем белка в рационе имели наибольшую скорость прироста массы. Это объясняется увеличением концентрации инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Оба гормона обладают адипогенным действием. Другое исследование европейских ученых показало, что снижение количества белка в детских смесях до 12 г/л, при минимальном значении его концентрации в женском молоке 0,9 г/л, статистически значимо уменьшает концентрацию инсулиногенных аминокислот в плазме крови у детей с избыточным весом и ожирением к 7-летнему возрасту [4].

В свою очередь, инсулиноподобные факторы роста (ИФР) играют важную роль в развитии и росте центральной нервной системы и представлены практически во всех отделах головного мозга. ИФР оказывают разнообразное действие на нервные клетки, способствуют их выживанию и пролиферации. ИФР-1 также влияет на рост и созревание нервных клеток, усиливает рост дендритов и аксонов, способствует синаптогенезу и миелинизации [5]. Эти процессы, в свою очередь, обеспечивают быстрое развитие высшей нервной деятельности, что нашло отражение и в нашем исследовании. Увеличенное белковое питание беременных самок крыс благоприятно влияет на развитие нервной системы детёнышей. Мы наблюдали увеличение исследовательской активности и уменьшение уровня тревожности в отставленные сроки.

Результаты тестирования в установке «Открытое поле» продемонстрировали значимые различия поведения крысят контрольной и экспериментальной групп. В частности, это отмечено в таких компонентах поведенческой активности как: вертикальная двигательная активность (ВДА), число исследованных отверстий, груминг и замирание в центре.

Животные экспериментальной группы показали большую исследовательскую активность. Это выразилось в большем количестве вертикальных стоек: 9,5 против 4,5 в контрольной группе ($p < 0,005$, тест Манна – Уитни). Кроме того, крысы экспериментальной группы исследовали в 2 раза больше отверстий ($p < 0,001$, тест Манна – Уитни) (рис. 2).

У экспериментальных животных чаще наблюдали полный груминг. Следовательно, не смотря на большее количество поведенческих актов, крысы этой группы меньше подвержены стрессу [6] (рис. 2).

На это же указывает и меньшее время замирания в центре у экспериментальных животных (тест Манна – Уитни, $* - p < 0,05$) (рис. 3).

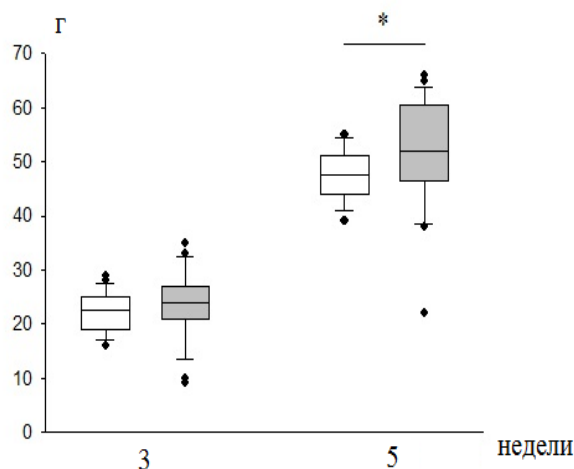


Рисунок 1. Изменение массы детёнышей контрольной (белый бокс) и экспериментальной (серый бокс) групп (тест Манна – Уитни, $* - p < 0,05$)

Figure 1. Change in weight of cubs of control (white box) and experimental (gray box) groups (Mann-Whitney test, $* - p < 0.05$)

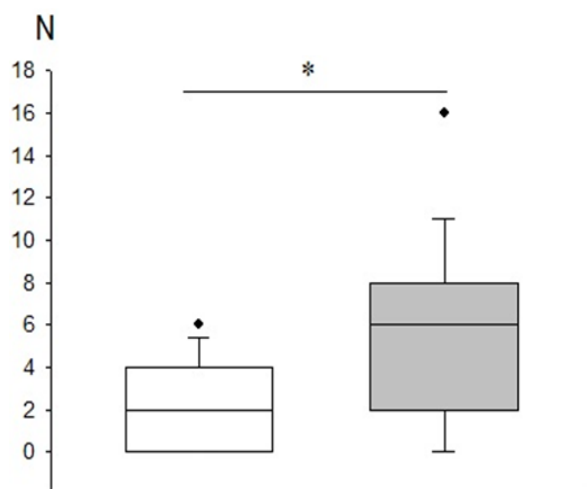


Рисунок 3. Время замирания контрольных (белый бокс) и экспериментальных (серый бокс) животных в центре теста «Открытое поле» (тест Манна – Уитни, $* - p < 0,05$)

Figure 3. Time of freezing of control (white box) and experimental (gray box) animals in the center of the open-field test (Mann-Whitney test, $* - p < 0.05$)

Установка «Тёмно-светлая камера» является классическим тестом на исследование тревожности. Подтверждая ранее сделанные предположения, животные экспериментальной группы не проявляли большей тревожности, на что указывает одно и то же время пребывания в тёмной и светлой камерах у обеих групп животных. Однако среднее значение переходов между отсеками камеры у экспериментальной группы больше в 3 раза (тест Манна – Уитни, $* - p < 0,05$) (рис. 4), что указывает на их большую исследовательскую активность.

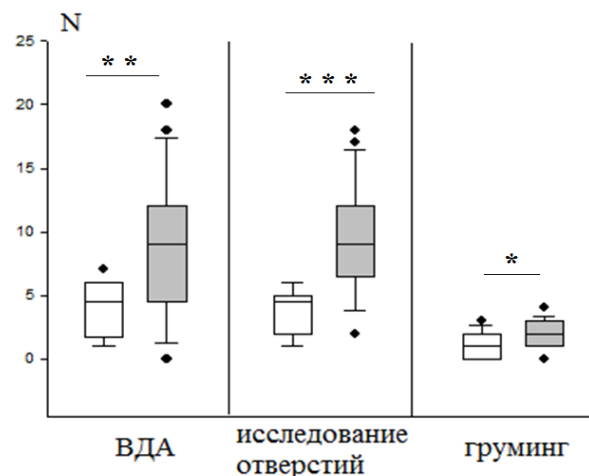


Рисунок 2. Количественные показатели поведения контрольной (белый бокс) и экспериментальной (серый бокс) групп животных (тест Манна – Уитни, $* - p < 0,05$, $** - p < 0,005$, $*** - p < 0,001$). ВДА – вертикальная двигательная активность

Figure 2. Quantitative behavioral measures of control (white box) and experimental (gray box) groups of animals (Mann-Whitney test, $* - p < 0.05$, $** - p < 0.005$, $*** - p < 0.001$). VDA - vertical motor activity

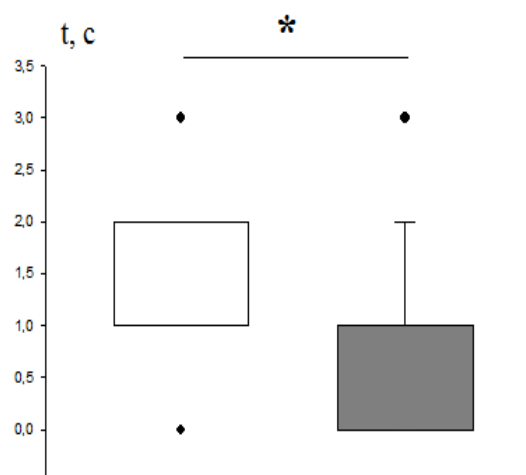


Рисунок 4. Количество переходов в тесте «Тёмно-светлая камера» у контрольной (белый бокс) и экспериментальной (серый бокс) групп животных (тест Манна – Уитни, $* - p < 0,05$)

Figure 4. Number of transitions in the "dark-light chamber" test in control (white box) and experimental (gray box) groups of animals (Mann-Whitney test, $* - p < 0.05$)

Обсуждение

Исследования неполноценного питания в раннем послеродовом периоде, проводимые при помощи метода наблюдения, часто показывают задержки развития у младенцев, госпитализированных с симптомами недостаточного потребления белка, и серьёзную задержку роста у детей от 0 до 2 лет, которая продолжалась до 8–10 лет. Интеллектуальные способности сравнивали со способностями детей из контрольной группы, отобранных из внебольничной среды (детские ясли, школа), или со способностями здоровых родных братьев и сестёр [7].

Дети, выросшие в экономически неблагополучных семьях, сталкиваются с повышенным риском ухудшения здоровья во взрослом возрасте, что свидетельствует о том, что проблемы со здоровьем имеют раннее происхождение [8].

Многочисленные современные исследования выявили взаимосвязь между дородовым и ранним послеродовым недоеданием и задержкой роста, с одной стороны, и отставанием когнитивного и психосоциального развития – с другой. Однако большую часть результатов нельзя приписывать исключительно влиянию плохого питания или плохих условий роста. Результаты исследований, проведённые на детях методом наблюдения, не лишены недостатков, поскольку не учитывают все социально-экономи-

ческие условия раннего питания. Проведённое нами исследование демонстрирует важную положительную роль пептидного компонента питания беременных и кормящих животных на развитие их потомства. Эти проблемы были хорошо описаны уже несколько десятилетий назад, и их можно избежать только в случае проведения более качественно спланированных исследований, в которых в потомстве сравниваются родные братья и сёстры с различными условиями питания и содержания.

Выводы

Масса детёнышей крыс, находящихся на повышенном белковом рационе больше, чем масса детёнышей крыс, находящихся на стандартном питании.

Увеличенное белковое питание беременных самок крыс благоприятно влияет на развитие нервной системы детёнышей. С помощью применения поведенческих методик нам удалось выяснить, что детёныши животных с экспериментальным рационом питания показали большую исследовательскую активность по сравнению с контролем.

Увеличенное количество поведенческих актов и наличие полного груминга свидетельствует о том, что потомство крыс с повышенным белковым питанием менее подвержено стрессу, чем детёныши крыс со стандартным рационом питания.

Литература [References]

1. Беляков В.И., Инюшкина Е.М. Лабораторные крысы: содержание, разведение, кормление и использование в биомедицинских исследованиях. Самара: Самарский университет, 2008. 38 с. [Belyakov V.I., Inyushkina E.M. Laboratory rats: maintenance, breeding, feeding and use in biomedical research. Samara: Samara University. 2008:38. (In Russ)].
2. Vermeulen J.K., A. de Vries, Schlingmann F. et al. Food deprivation: common sense or nonsense? *Animal technology*. 1997;2:45–55.
3. Robbins K. Nutritional requirements in rats. *Rat & Mouse Tales news-magazine*. 2007;4:21–23.
4. Шабалова Н.П. Педиатрия: учебник для медицинских вузов. 2 изд. СПб.: СпецЛит, 2003. 887 с. [Shabalova N.P. Pediatrics: textbook for medical universities. 2nd ed. St. Petersburg: SpetsLit. 2003:887. (In Russ)].
5. Гарматина О.Ю. Инсулиноподобный фактор роста-1: нейрофизиологические аспекты. *Медицина і гідрологія та реабілітація*. 2015;13:67–74. [Garmatina O. Yu. Insulin-like growth factor-1: neurophysiological aspects. *Medical hydrology and rehabilitation*. 2015;13:67–74].
6. Проблемы и методы изучения груминга при анализе стрессорного поведения у грызунов. *Мир Науки и Культуры*. URL: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1159942&s=> (дата обращения: 11.03.2019). [Problems and methods of studying grooming in the analysis of stress behavior in rodents. *The World of Science and Culture*. URL: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1159942&s=> (accessed 11.03.2019). (In Russ)].
7. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;5:399–405. [Netrebenko O.K., Ukraintsev S.E., Melnikova I.Yu. Obesity in children: new concepts and directions of prevention. *Literature review. Issues of modern pediatrics*. 2017;5:399–405. (In Russ)].
8. Gilman S.E., Hornig M., Ghassabian A., et al. Socioeconomic disadvantage, gestational immune activity, and neurodevelopment in early childhood. *PNAS*. 2017;26:6728–6733.

Авторская справка

Макарчева Анна Александровна

Студентка.

makarchevaanya@bk.ru

Вклад автора: написание текста статьи, подбор литературы.

Романова Ирина Дмитриевна

Канд. биол. наук, доцент.

ORCID 0000-0002-6128-7215; romanova_id@mail.ru

Вклад автора: выполнение экспериментального раздела работы.

Инюшкина Елена Михайловна

Канд. биол. наук, доцент.

ORCID 0000-0002-3390-962X; inyushkina@mail.ru

Вклад автора: обобщение полученных данных.

Зайнулин Руслан Анасович

Канд. биол. наук, доцент.

zajnul63@inbox.ru

Вклад автора: определение концепции исследования.

Author's reference

Anna A. Makarycheva

Student.

makarchevaanya@bk.ru

Author's contribution: writing the text of the article, selection of literature.

Irina D. Romanova

Cand. Sci. (Biol.), Docent.

ORCID 0000-0002-6128-7215; romanova_id@mail.ru

Author's contribution: execution of the experimental section of the work.

Elena M. Inyushkina

Cand. Sci. (Biol.), Docent.

ORCID 0000-0002-3390-962X; inyushkina@mail.ru

Author's contribution: generalization of the received data.

Ruslan A. Zaynulin

Cand. Sci. (Biol.), Docent.

zajnul63@inbox.ru

Author's contribution: definition of the research concept.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.1>

REVIEW ARTICLE

УДК 616.37-089

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.И. Чавга¹, О.В. Мидленко¹, В.И. Мидленко¹, Н.И. Белоногов¹, А.Ш. Хасанова², М.О. Жданова²

¹Ульяновский государственный университет, ул. Льва Толстого, д. 42, Ульяновск, Россия, 432017

²Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова, ул. Корюкина, д. 28, Ульяновск, Россия, 432063

Резюме. Острый панкреатит, по данным разных авторов, занимает до 25 % в структуре экстренной хирургической патологии органов брюшной полости. Сохраняется достаточно высокая послеоперационная летальность. В настоящее время не прекращается поиск более эффективных подходов к определению тактики лечения таких пациентов и новых результативных, наименее травматичных хирургических технологий. Представленный обзор подготовлен с целью обобщения информации о современных подходах к оперативному лечению острого панкреатита. Обзор сформирован на основании изучения и анализа источников, включённых в электронные базы данных elibrary.ru, cyberleninka.ru и электронных версий специализированных изданий, находящихся в свободном доступе в сети Интернет. Все авторы констатируют необходимость, наряду с общеклиническими исследованиями, как можно более раннее применение различных методик визуализации брюшной полости. Рекомендуется использование ультразвукового исследования, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, в том числе с контрастированием. Применение визуализации позволяет достаточно быстро уточнить диагноз и выбрать оптимальную тактику. В настоящее время большинством авторов предпочтение отдается чрескожным малоинвазивным вмешательствам, выполняемым под контролем различных способов визуализации. Предлагается и сочетание чрескожных и эндоскопических технологий. Эти методики позволяют, в большинстве случаев, при высокой эффективности снизить количество осложнений. Гораздо реже стала применяться лапаротомия, однако от этого доступа не всегда можно отказаться. Тактика лечения, в том числе выбор способа операции, определяется исходя из учёта фазы заболевания, расположения очага, его отграничения от окружающих тканей, наличия сопутствующей патологии и осложнений. Этапному хирургическому лечению с изначальным использованием малоинвазивных методик отдаётся предпочтение.

Ключевые слова: острый панкреатит, лечебная тактика, оперативное лечение, малоинвазивные методики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Чавга А.И., Мидленко О.В., Мидленко В.И., Белоногов Н.И., Хасанова А.Ш., Жданова М.О. Современные подходы к оперативному лечению острого панкреатита (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):43–50. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.1>

MODERN APPROACHES TO SURGICAL TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS (LITERATURE REVIEW)

A.I. Chavga¹, O.V. Midlenko¹, V.I. Midlenko¹, N.I. Belonogov¹, A.Sh. Khasanova², M.O. Zhdanova²

¹Ulyanovsk State University, 42 Lva Tolstogo str., Ulyanovsk, 432017, Russia

²Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized types of Medical Care named after the Honored Doctor of Russia E.M. Chuchkalov, Koryukina str., 28, Ulyanovsk, 432063, Russia

Abstract. Acute pancreatitis, according to different authors, occupies up to 25 % in the structure of emergency surgical pathology of the abdominal organs. Remains quite high postoperative mortality. At present, the search for more effective approaches to determining the tactics of treating such patients and new effective, least traumatic surgical technologies continues. This review has been prepared in order to summarize information of modern approaches to the surgical treatment of acute pancreatitis. The review is based on the study and analysis of sources included in the electronic databases elibrary.ru, cyberleninka.ru and electronic versions of specialized publications that are freely available on the Internet. All authors state the need, along with general clinical studies, to use various methods of abdominal cavity imaging as early as possible. The use of ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography, including with contrast, is recommended. The use of visualization allows to quickly clarify the diagnosis and choose the best tactics. Currently, most authors prefer percutaneous minimally invasive interventions performed under the control of various imaging methods. A combination of percutaneous and endoscopic technologies is also offered. These techniques allow, in most cases, with high efficiency to reduce the number of complications. Laparotomy has become much less commonly used, however, this access cannot always be refused. The tactics of treatment, including the choice of the method of operation, is carried out depending on the phase of the disease, the location of the focus, its delimitation from the surrounding tissues, the presence of concomitant pathology and complications. Staged surgical treatment with the initial use of minimally invasive techniques is preferred.

Key words: acute pancreatitis, therapeutic tactics, surgical treatment, minimally invasive techniques.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Chavga A.I., Midlenko O.V., Midlenko V.I., Belonogov N.I., Khasanova A.Sh., Zhdanova M.O. Modern approaches to surgical treatment of acute pancreatitis (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):43–50. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.1>

Острый панкреатит занимает до 25 % в структуре экстренных хирургических заболеваний органов брюшной полости [1, 2]. По данным разных авторов, заболеваемость составляет до 73,4 случаев на 100 тысяч населения [3–6].

Показано, что в структуре общей смертности от панкреатита осложнения именно острого панкреатита занимают 28,8 %, остальные пациенты погибают от несвязанных непосредственно с этим заболеванием причин. Сохраняется достаточно высокая летальность среди пациентов в первый год после операции, летальность же после года остаётся низкой. Качество жизни пациентов в ближайшие 3–6 лет после хирургического вмешательства заметно снижается, причём тенденции к улучшению до исходных показателей не наблюдается [7]. Эти данные заставляют хирургическое сообщество искать наиболее эффективные и наименее опасные методы лечения острого панкреатита.

Целью подготовки представленного обзора является обобщение информации о современных подходах к определению показаний, цели и объема оперативного лечения острого панкреатита.

Представленный обзор сформирован на основании изучения и анализа источников, включённых в электронные базы данных elibrary.ru, cyberleninka.ru и электронных версий специализированных изданий, находящихся в свободном доступе в сети Интернет.

Существует множество методов оперативного лечения острого панкреатита, основанных на разнообразии вариантов локализации, распространения и других особенностей патоморфологии поджелудочной железы, а также окружающих её органов и тканей. Исследователи часто расходятся во мнении относительно определения показаний к операции, сроков её проведения, доступов и объёмов хирургического вмешательства, хотя глобальная цель всегда одна – спасти пациента, минимизировать возможные осложнения и обеспечить хорошее качество жизни после операции.

Наряду с общеклиническими исследованиями в комплексе диагностических мероприятий у пациентов с острым панкреатитом должны обязательно быть использованы визуализирующие, а также УЗИ, обзорная рентгенография органов грудной полости и КТ [8]. Использование этих инструментальных методик помогает также в разрешении сомнений по поводу диагноза в ситуации с атипичным течением острого панкреатита [9]. При этом КТ – основной и самый часто выполняемый метод визуализации у пациентов с острым панкреатитом [10]. Но магнитно-резонансная томография может быть полезна, если, например, пациент не может получить йодсодержащий КТ-контраст или для выяснения главной причины заболевания [11]. Некоторые исследователи отмечают пользу ультразвукографии в вопросе дифференциальной диагностики острого панкреатита [12]. Визуализация брюшной полости должна быть выполнена в ранние сроки для обеспечения рационального планирования лечения, в том числе хирургического [13].

Острый панкреатит становится всё более распространённым заболеванием и может привести к значитель-

ной заболеваемости и смертности. Компьютерная томография с контрастным усилением (СЕСТ) является основным начальным методом визуализации в характеристике острого панкреатита. В этой статье мы приводим примеры технических параметров КТ для визуализации поджелудочной железы. Мы также рассматриваем системы классификации острого панкреатита и приводим примеры распространенных и редких осложнений острого панкреатита.

Согласно международной классификационной системе (Атланта, США, 1992 г., пересмотр в 2021 г.) и действующей редакции Российских «Национальных клинических рекомендаций по острому панкреатиту», острый панкреатит может протекать как острый отёчный (интерстициальный) панкреатит (лёгкая степень) или острый некротизирующий панкреатит (средней степени тяжести или острый тяжёлый). Отёчный тип острого панкреатита считается наиболее распространённым [14]. Исходя из этих положений, острый отёчный интерстициальный панкреатит лечится строго консервативно в общехирургическом отделении, причём при правильном подходе достигается быстрое выздоровление пациентов [15], тогда как при остром некротизирующем панкреатите (панкреонекрозе) часто показано хирургическое вмешательство [16]. Для диагностики некроза применяется КТ с болюсным контрастированием, но не ранее 72 часов, т.к. некроз формируется именно к этому сроку, и более раннее исследование не целесообразно [17].

Острый тяжёлый панкреатит и острый панкреатит средней степени тяжести имеют в своём развитии две фазы – раннюю (первые 7–14 дней болезни) и позднюю (соответственно позже 7–14 дня). Для ранней фазы считаются предпочтительными малоинвазивные вмешательства, включающие в себя такие процедуры, как видеолапароскопия с санацией и дренированием брюшной полости, чрескожное пунктирование или дренирование жидкостного скопления под лучевой навигацией. Таких вмешательств обычно хватает для остановки деструктивных механизмов [18]. На настоящий момент лечение пациентов с острым панкреатитом предполагает ограниченные показания к вмешательствам в стерильную и раннюю фазу заболевания [19].

Исследователи утверждают, что при остром панкреатите для улучшения результатов консервативного и хирургического лечения необходима своевременная, обоснованная с патогенетической точки зрения, забрюшинная лимфатропная медикаментозно-квантовая терапия с применением высоких доз аскорбиновой кислоты, подавлением секреции поджелудочной железы и ЖКТ [20].

Современным чрескожным хирургическим методам для борьбы с местными осложнениями во всех фазах острого панкреатита на сегодняшний день отдаётся предпочтение. Открытые методы используются лишь тогда, когда эти осложнения нельзя устранить малоинвазивными способами. Такие операции должны быть строго ограничены и обоснованы [21–23]. У тяжёлых пациентов открытые операции сопровождаются высоким риском осложнений и летальности [24]. При стерильном панкреонекрозе лапаротомные операции выполняются, если сохраняется

или прогрессирует полиорганная недостаточность, не реагирующая на интенсивную консервативную терапию, лапароскопическую санацию и дренирование под лучевым или КТ-контролем [25].

При минимизации врачебных ошибок и следовании принципам этапного хирургического чрескожного лечения можно добиться наименьшей травматизации во время операции и исключить дополнительные риски, сократить частоту развития свищей и вентральных грыж. На данный момент возможно сочетать чрескожную и эндоскопическую технологии (в том числе и чреспросветную секвестрэктомию), что позволяет снизить количество осложнений, летальность и сроки госпитализации [26–28]. В пользу эндоскопических техник говорит также один крупный систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований [29].

Исследователи полагают, что летальность после открытой некрэктомии зависит от определённых дооперационных факторов риска: возраст старше 60 лет [30], коморбидные состояния, полиорганная недостаточность, некрэктомия в течение 4 недель, показатели анализа крови (высокий уровень лейкоцитов), ухудшение состояния в целом и продолжительная органная недостаточность как показание к операции. Уровень смертности после таких операций составляет около 10 %, если вмешательство откладывается в течение первых 28 дней [31]. Пациентам с панкреонекрозом из группы высокого риска показаны малоинвазивная хирургическая и эндоскопическая некрэктомия, которые, по сравнению с открытой некрэктомией, отличаются меньшим уровнем смертности [32].

В исследовании, проведённом в 2022 году, сообщается, что малоинвазивный «закрытый» метод лечения, используемый для удаления жидкого экссудата и снижения уровня интоксикации, помогает сохранить больше времени для точной диагностики распространённости патологического процесса. При этом, в 63 % случаев такой подход был достаточным для полного выздоровления пациентов и в 23 % потребовал конверсии с меньшим количеством последующих лапаротомий (15 % случаев по сравнению с 70 % при изначально открытых операциях). Летальность составила 21 % по сравнению с 50 % [33]. Таких же взглядов придерживаются и зарубежные специалисты [34].

При ферментативном перитоните положительно на течение острого панкреатита влияет лапароцентез, который может быть выполнен сразу при выявлении проблемы и не влияет на риск инфицирования некроза. Выполняемый с этой же целью перитонеальный лаваж отличается более низким риском развития панкреатической энцефалопатии и тромбозов глубоких вен, но других преимуществ не имеет. Дренирующие вмешательства занимают приоритетное положение среди всех остальных манипуляций. Они направлены на профилактику инфекционных осложнений и эвакуацию выпота, содержащего токсины, активные ферменты железы и продукты аутолиза [19].

При повреждении протока поджелудочной железы ранние вмешательства также должны носить малоинвазивный характер. В этом случае они направлены на превращение внутреннего свища в наружный. Таким образом

предотвращается прогрессирование парапанкреатита и появляется возможность для выполнения секвестрэктоми в поздние сроки [35].

Для поздней фазы характерны период асептического панкреонекроза и следующий за ним период гнойно-деструктивных осложнений. В первом периоде для рассасывания пальпируемого асептического инфильтрата применяется консервативная терапия. Иногда первый период осложняется развитием асептической псевдокисты. В таком случае, если киста не превышает 5 см в диаметре, продолжается медикаментозная терапия антибактериальными и противовоспалительными препаратами, иммунокоррекция. Если же диаметр кисты больше, возможно проведение пункционно-дренирующего вмешательства под контролем УЗИ. Некоторые авторы предлагают для дренирования постнекротических кист чресжелудочный способ, отмечая, что, при обнаружении секвестров необходима санация полости кисты и установка стентов [36, 37]. Хотя хирургический дренаж и является «золотым стандартом», исследователи считают, что эндоскопическое дренирование должно выступать в качестве лечения первой линии [38]. В большинстве своём псевдокисты при остром панкреатите разрешаются при консервативном лечении и не требуют вмешательств [39, 40], тогда как при хроническом, например, это происходит значительно реже [41].

В периоде гнойно-деструктивных осложнений, диагностируемых при помощи тонкоигльной пункции под лучевым контролем или с помощью УЗИ без проведения пункции, а также на основании анализов крови, может применяться хирургическое вмешательство в виде проведения процедуры дренирования. При наличии отграниченных гнойных очагов проводится чрескожное трансабдоминальное, трансгастральное или трансдуоденальное дренирование. Иногда устанавливается несколько дренажей. Если после этого улучшения состояния не наблюдается, возможно проведение малоинвазивной некрэктомии или лапароскопической санации. Открытые операции следует отсрочить до 3–4 недель, когда зона панкреонекроза под воздействием консервативного и малоинвазивного хирургического лечения станет отграниченной [42, 43]. Такой подход сокращает число возможных осложнений, снижает общую летальность и затраты на лечение. Недавнее исследование, в котором на 102 больных было проведено 186 операций (96 малоинвазивных и 90 – «открытым» способом), подтверждает гипотезу о предпочтительном использовании малоинвазивных методик с применением дренажных устройств [44]. К таким же выводам приходят и другие авторы [45].

Некоторые исследователи успешно применяют технологию локальной реологической терапии с суперселективной катетеризацией гастродуоденальной артерии или установкой катетера в устье чревного ствола для раскрытия сосудистого русла железы. Это помогает снизить частоту гнойно-деструктивных осложнений, количество открытых операций и санаций полости, а также уменьшить длительность лечения в стационаре и летальность [46].

Если врачи выбирают активно-выжидательную тактику, то она должна быть обязательно обоснована достоверной оценкой тяжести функционального состояния по

системе Ranson и APACHE II. При инфицированности некроза показано хирургическое лечение [47]. Такое лечение должно представлять из себя минимально инвазивное дренирование [48]. Как считают авторы, сочетание активно-выжидательной тактики и ранней эндовидеохирургической техники уменьшает риск развития полиорганной недостаточности [49].

Распространённое вовлечение в патологический процесс забрюшинных клетчаточных пространств – фактор, отвечающий за неблагоприятный прогноз. Вовремя проведённая на ранних сроках эндоскопическая интрадуоденальная коррекция оттока секрета железы – эффективная профилактика образования флегмоны [50]. В случае развития панкреатогенной забрюшинной флегмоны применяют открытые некрэктомии, а также комбинированные вмешательства с использованием лапароскопических мини-доступов (например, поясничных мини-доступов). Для проведения открытых операций используется верхняя срединная лапаротомия, которую при необходимости можно дополнить разрезами в поясничных или подвздошных областях. При этом виде доступа хорошо доступны для дренирования левая околоободочная, парааортальная и паранефральная клетчатка [16].

Распространённое поражение забрюшинной клетчатки сильнее, чем наличие выпота в брюшной полости, влияет на повышение внутрибрюшного давления. Вкупе с синдромом энтеральной недостаточности, когда тонкая кишка перерастягивается газом и патологическим содержимым, это приводит к развитию абдоминального компартмент-синдрома [39]. В этом случае целесообразно прибегнуть к формированию декомпрессионной лапаростомы и назоинтестинальной интубации тонкой кишки [51]. Кроме того, в данной ситуации необходима работа совместно с реаниматологом [52]. Исследователи также предлагают включить селективную резонансную электростимуляцию желудочно-кишечного тракта в комплекс терапии тяжёлого острого панкреатита и сочетать её с препаратами серотонинергической группы для восстановления перистальтики и разрешения синдрома внутрибрюшной гипертензии [53].

Известно, что малоинвазивные вмешательства под навигационным контролем позволяют в 82,2 % случаев адекватно дренировать гнойно-некротические очаги, чрескожно удалить секвестры и снизить летальность после операции до 13,8 %. Такие методики эффективны в лечении некротического панкреатита с имеющимися парапанкреатическими деструктивными изменениями А, В и С типов. Причём для этих целей используется специальное устройство дренирования полостных образований, отличающееся низкой травматичностью [54].

Правильное планирование операции и интраоперационная навигация являются главным критерием эффективности малоинвазивных хирургических вмешательств. Необходим комбинированный подход, который включает все этапы таких вмешательств, и представляет собой продуктивный метод воздействия, что в большинстве случаев улучшает исходы лечения пациентов [55, 56]. Малоинвазивные вмешательства под контролем УЗИ вкупе с другими составляющими рационального лечения, в том числе

и консервативного, способствуют снижению послеоперационной летальности, не требуют привлечения дополнительных специалистов и экономически выгодны [57]. Такие операции достаточно эффективны и безопасны [58].

В российском исследовании 2020 года, в котором представлены результаты лечения 5103 пациентов, находившихся в клинике с 2004 по 2019 год, из которых оперировано 176 человек, было показано снижение послеоперационной летальности на 12,7 % при остром панкреатите за счёт изменения тактики лечения в пользу лапароскопической диагностики, санации и дренирования брюшной полости, сальниковой сумки и вакуум-обработки гнойных полостей забрюшинного пространства [59]. В пользу лапароскопической санации и дренирования брюшной полости говорят и другие исследования [60].

Если стоит вопрос о лечении билиарного острого панкреатита как особой формы заболевания, то врачебная тактика должна быть направлена на нормализацию оттока желчи и панкреатических ферментов, что будет способствовать снижению давления в панкреатобилиарной системе. В данном случае следует также применять малоинвазивные хирургические методы, особенно при панкреатите лёгкой и средней степени тяжести. Это могут быть эндоскопическая папиллосфинктеротомия и лапароскопическая холицистэктомия [61–63]. При наличии стойкой билиарной обструкции или холангита необходимо в срочном порядке (в течение суток или двух после постановки диагноза) провести эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию [64].

Итак, оперативное вмешательство выбирается исходя из учёта фазы заболевания, расположения очага, его отграничения от окружающих тканей, наличия сопутствующих патологий и/или осложнений. Преимущество отдаётся этапному хирургическому лечению с изначальным использованием малоинвазивных методик (чрескожных и эндоскопических) [65].

Прогноз и исходы хирургического лечения пациентов с панкреонекрозом зависят от большого числа связанных друг с другом факторов, таких как характер и объём деструкции, инфицирование железы и отделов забрюшинной клетчатки, выраженность полиорганных нарушений и наличие сопутствующих патологий [1, 11].

Несмотря на всё вышеупомянутое, существующие в наше время методы лечения тяжёлых форм острого панкреатита не могут считаться идеальными и в полной мере приемлемыми. Необходимо разрабатывать новые эффективные и доступные методики лечения [66].

Анализ доступных источников показал, что, несмотря на разнообразие предлагаемых оперативных вмешательств при остром панкреатите, важнейшим фактором, определяющим успешность лечения пациента, является своевременность выполнения операции. Объём операции должен быть достаточным для достижения задач, стоящих перед хирургом. Предпочтение в настоящее время отдаётся минимизации травматичности доступа, что достигается путём использования современных технологий хирургической навигации.

Литература [References]

- 1 Стяжкина С.Н., Ахмадеева А.Р., Окорочкова Т.О., Хайдарова Н.Х. Проблема острого деструктивного панкреатита в неотложной хирургии (обзор литературы). *Modern Science*. 2020;12-2:257-261. [Styazhkina S.N., Akhmadeeva A.R., Okorokova T.O., Khaidarova N.H. The problem of acute destructive pancreatitis in emergency surgery (literature review). *Modern Science*. 2020;12-2:257-261. (In Russ)].
- 2 Имаева А.К., Половинкина С.Р., Батыршина Э.Р. Острый панкреатит: динамические изменения заболеваемости и смертности в республике Башкортостан. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021;16(1):33-37. [Imaeva A.K., Polovinkina S.R., Bатыrshina E.R. Acute pancreatitis: dynamic changes of morbidity and mortality in the republic of Bashkortostan. *Bashkortostan medical journal*. 2021;16(1):33-37. (In Russ)].
- 3 Турлыгазы Ж.Б., Байдиллаева Д.Ж., Бакриев Р.А., Канатаева А.Б., Шымырбай А.Г., Сейткали А.С. Причины распространенности острого панкреатита у студентов медицинского вуза. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2021;2:61-65. [Turlygazy Zh.B., Baidillaeva D.Zh., Bakriev R.A., Kanataeva A.B., Shymyrbay A.G. Reasons for the prevalence of acute pancreatitis in medical students. *Asfendiyarov Kazakh National medical university*. 2021;2:61-65. (In Russ)].
- 4 Михайлова О.Д., Хохлачева Н.А., Вахрушев Я.М. Распространенность заболеваний панкреатогепатобилиарной зоны в Удмуртской республике. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2021;1-2:25. [Mikhailova O.D., Khokhlacheva N.A., Vakhruшев Ya.M. The prevalence of diseases of the pancreatic-hepatobiliary zone in the Udmurt Republic. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2021;1-2:25 (In Russ)].
- 5 Spagnolo D.M., Greer P.J., Ohlsen C.S., Mance S., Ellison M., Breze C. et al. Acute and chronic pancreatitis disease prevalence, classification, and comorbidities: a cohort study of the UK BioBank. *Clinical and translational gastroenterology*. 2022;13:e00455. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000455>
- 6 Gungabissoon U., Delgado M., Cooper S., Ma L., Uings I. The incidence of acute pancreatitis in the united states: identification of cases in an electronic healthcare database with supportive laboratory evidence. *Pancreas*. 2021;50(8):e70-e72. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001887>
- 7 Пожиданов А.Г., Альшевский Р.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения больных острым панкреатитом по результатам анкетирования. *Scientist*. 2022;20(2):152-154. [Pozhidanov A.G., Alshevsky R.N. Long-term results of surgical treatment of patients with acute pancreatitis according to the results of the questionnaire. *Scientist*. 2022;20(2):152-154. (In Russ)].
- 8 Малков И.С., Зайнутдинов А.М., Хамзин И.И., Макаров Д.В., Халилов Х.М., Губаев Р.Ф. Стентирование главного панкреатического протока в комплексном лечении пациентов с острым деструктивным панкреатитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;4:34-38. [Malkov I.S., Zainutdinov A.M., Khamzin I.I., Makarov D.V., Khalilov Kh.M., Gubaev R.F. Improvement of acute destructive pancreatitis management. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;4:34-38. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202104134>
- 9 Дарменов О.К., Оразбеков Н.И., Дарменов Е.О., Оразбекова Г.А. Клинические маски течения острого панкреатита. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016;2:19-22. [Darmonov O.K., Orazbekov N.I., Darmonov E.O., Orazbekova G.A. Clinical masks of acute pancreatitis. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2016;2:19-22. (In Russ)].
- 10 Chen Z.F., Gui C.-M., Xie Z.-H. The effects of continuous renal replacement therapy with different anticoagulation methods on the expression of cytokines in severe acute pancreatitis. *Transplant immunology*. 2022;73:101603. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2022.101603>
- 11 Zhao Z, Yu Y, Xie R, Yang K, Xu D., Li L., Lin J. et al. Prognostic value of the creatinine-albumin ratio in acute pancreatitis debridement. *BMC Surgery*. 2020;20(1):322. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00991-6>
- 12 Шкута А.А. Значимость ультразвукографического исследования в дифференциальной диагностике острого панкреатита при ургентной абдоминальной патологии. *Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А.З. Нечипоренко, Гродно, 21-22 апреля 2016 года*. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2016:501. [Shkuta A.A. The significance of ultrasonographic examination in the differential diagnosis of acute pancreatitis in urgent abdominal pathology. *Collection of materials of the conference of students and young scientists dedicated to the 100th anniversary of the birth of A.Z. Nechiporenko, Grodno, April 21-22, 2016*. Grodno: Grodno State Medical University, 2016:501. (In Russ)].
- 13 Yu E.S., Lange J.J., Broor A., Kuttly K. Acute Pancreatitis Masquerading as Inferior wall myocardial infarction: a review. *Case reports in gastroenterology*. 2019;13:321-335. <https://doi.org/10.1159/000501197>
- 14 Tomkötter L., Erbes J., Trepte C., Hinsch A., Dupree A., Bockhorn M. et al. The effects of pancreatic microcirculatory disturbances on histopathologic tissue damage and the outcome in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2016;45(2):248-253. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000440>
- 15 Wang X., Liu M., Hu W., Cui T., Yu X., Liu R. et al. Angiotensin-(1-7) treatment restores pancreatic microcirculation profiles: a new story in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2020;49(7):960-966. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001609>
- 16 Грекова Н.М., Шишменцев Н.Б., Наймушина Ю.В., Бухвалов А.Г. Острый панкреатит: современные концепции хирургического лечения. *Новости хирургии*. 2020;2:197-206. [Grekova N.M., Shishmencev N.B., Naimushina Y.V., Buhvalov A.G. Acute pancreatitis: modern concepts of surgical treatment. *Novosti khirurgii*. 2020;2:197-206. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.2.197>
- 17 Шефер А.В., Бельх Е.Н. Этапное лечение пациента с острым некротическим панкреатитом с учетом конфигурации некроза поджелудочной железы (клиническое наблюдение). *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(2):61-67. [Shefer A.V., Belykh E.N. Staged treatment of acute necrotizing pancreatitis given the configuration of pancreatic necrosis (case report). *Annals of HPB Surgery*. 2021;26(2):61-67. (In Russ)]. <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-61-67>
- 18 Мазунов А.С. Результаты лечения больных с ранними системными осложнениями панкреонекроза с помощью малоинвазивных технологий: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Волгоград, 2018. [Mazunov A.S. Results of treatment of patients with early systemic complications of pancreatic necrosis using minimally invasive technologies: abstract of the dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Volgograd, 2018. (In Russ)]
- 19 Фирсова В.Г. Хирургическое лечение больных острым панкреатитом в стерильную стадию и при билиарной этиологии заболевания. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022;15(1):74-84. [Firsova V.G. Surgical treatment of patients with acute pancreatitis in sterile stage and in biliary etiology of the disease. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2022;15:74-84. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-74-84>
- 20 Дадаев Ш.А., Хасанов С.М., Исаков Ш.Ш. Забрюшинная лимфотропная медикаментозно-квантовая терапия в комплексном лечении острого панкреатита. *Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям: материалы XIV международной научно-практической конференции памяти академика Ю.И. Бородина, Новосибирск, 26-27 марта 2021 года*. Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет; 2021:100-103. [Dadaev S.A., Khasanov S.M., Isakov S.S. Retroperitoneal lymphotropic drug-quantumtherapy in the complex treatment of acute pancreatitis. *Lymphology: from Fundamental research to Medical Technologies*:

- Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference in Memory of Academician Yu.I. Borodin, Novosibirsk, March 26-27, 2021.* Novosibirsk: Novosibirsk State Medical University, 2021:100-103. (In Russ)].
- 21 Адилев М.М., Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н. Современные аспекты хирургического лечения панкреонекроза. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;2:184. [Adilov M.M., Zdzitovetskiy D.E., Borisov R.N. Modern aspects of surgical treatment of pancreonecrosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;2:184. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17513/spno.30551>
 - 22 Gawande A, Kirnake V. Cardiac involvement in acute pancreatitis and its effect on morbidity and mortality. *Journal Datta Meghe institute medical science university*. 2019;14:125-9.
 - 23 Мизгирев Д.В., Кремлев В.В., Неледова Л.А., Поздеев В.Н., Катышева А.А., Дуберман Б.Л. Острый некротический панкреатит – причины летальных исходов: одноцентровое ретроспективное исследование. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019;12(1): 29-37. [Mizgirev D.V., Kremlev V.V., Neledova L.A., Pozdeev V.N., Katysheva A.A., Duberman B.L. Acute necrotizing pancreatitis – causes of deaths: single-centre retrospective study. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2019;12(1):29-37. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2019-12-1-29-37>
 - 24 Топузов Э.Э., Балашов В.К., Цатинян Б.Г., Галеев Ш.И., Абдуллаев Я.П. Хирургическое лечение острого панкреатита: возможности малоинвазивных методик. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2016;4(15):147-151. [Topuzov E.E., Balashov V.K., Tsatinyan B.G., Galeev Sh.I., Abdullaev Ya.P. Surgical treatment of acute pancreatitis: possibilities of minimally invasive techniques. *Bulletin of the council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2016;4(15):147-151. (In Russ)].
 - 25 Сигал З.М., Бабушкин Ф.Г. Оментопексия при хирургическом лечении асептического панкреатита. *Курский научно-практический вестник «Человекиегоздоровье»*. 2016;(2):85-89. [Sigal Z.M., Babushkin F.G. Omentopexy in surgical management of aseptic pancreonecrosis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2016;(2):85-89. (In Russ)]. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-2/16>
 - 26 Новиков С.В., Рогаль М.Л., Ярцев П.А., Тетерин Ю.С. Технические аспекты минимально инвазивного чрескожного хирургического лечения при местных осложнениях острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(3):60-69. [Novikov S.V., Rogal M.L., Yartsev R.A., Teterin Yu.S. Technical aspects of minimally invasive percutaneous approach for local complications of acute pancreatitis. *Annals of HPB Surgery*. 2021;26(3):60-69. (In Russ)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-3-60-69>
 - 27 Стяжкина С.Н., Зайцев Д.В., Никифоров С.А. Малоинвазивные методики в лечении острого панкреатита, как залог успешной терапии энцефалопатии. *Инновации. Наука. Образование*. 2021;33:1855-1860. [Styazhkina S.N., Zaitsev D.V., Nikiforov S.A. Minimally invasive techniques in the treatment of acute pancreatitis as a guarantee of successful therapy of encephalopathy. *Innovation. The science. Education*. 2021;33:1855-1860. (In Russ)].
 - 28 Довнар И.С., Дешук А.Н., Дубровщик О.И., Мармыш Г.Г. Оптимизация хирургической тактики лечения тяжелых форм острого панкреатита. *Актуальные вопросы и современные подходы в оказании хирургической помощи в Республике Беларусь: сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием и XXVIII Пленума Правления Белорусской ассоциации хирургов, Минск, 19 ноября 2021 года*. Минск; 2021:98-99. [Dovnar I.S., Deshuk A.N., Dubrovskich O.I., Marmysh G.G. Optimization of surgical tactics for the treatment of severe forms of acute pancreatitis. *Topical issues and modern approaches in the provision of surgical care in the Republic of Belarus: collection of materials of the Republican scientific and practical conference with international participation and the XXVIII Plenum of the Board of the Belarusian Association of Surgeons, Minsk, November 19, 2021*. Minsk; 2021:98-99. (In Russ)]. Available at: https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/34373/98_99.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed: 09.28.2023).
 - 29 Gupta V, Krishna P, Kochhar R, Kochhar R, Yadav T.D., Bargav V. et al. Hemorrhage complicating the course of severe acute pancreatitis. *Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2020;24(3):292-300. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2020.24.3.292>
 - 30 Li M., Jihong Z. Variability of aortic peak velocity combined with passive leg raising test for evaluation of volume responsiveness in patients with severe acute pancreatitis complicated with shock. *Chinese journal of medical ultrasound (electronic edition)*. 2020;17(12):1246-1251. <https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2020.12.019>
 - 31 Nicolae E., Aflorîi R., Popescu A.C. P1259 When it rains, it pours: late presentation STEMI in a patient with intricate symptomatology due to concomitant acute pancreatitis and pneumonia. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2020;21(1). <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.711>
 - 32 Smeets X.J.N.M., Litjens G., da Costa D.W., Kievit W., van Santvoort H.C., Besselink M.G.H. et al. The association between portal system vein diameters and outcomes in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(5):494-499. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.007>
 - 33 Райимов Г.Н., Усмонов У.Д., Абдуазизов Э.К., Абдуллаев М.М. Тактика оперативных вмешательств в лечении деструктивного панкреатита. *Re-health journal*. 2022;2(14):234-238. [Rayimov G.N., Usmonov U.D., Abduazizov E.K., Abdullaev M.M. Tactics of surgical interventions in the treatment of destructive pancreatitis. *Re-health journal*. 2022;2(14):234-238. (In Russ)].
 - 34 Rasch S.P., Sancak S., Erber J., Wießner J., Schulz D., Huberle C. et al. Influence of extracorporeal cytokine adsorption on hemodynamics in severe acute pancreatitis: Results of the matched cohort pancreatitis cytosorbents inflammatory cytokine removal (PACIFIC) study. *Artificial organs*. 2022;46:1019-1026. <https://doi.org/10.1111/aor.14195>
 - 35 Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Шефер А.В., Котовский А.Е., Семенов И.А., Мудряк Д.Л. Ранние вмешательства при повреждении протока поджелудочной железы у больных острым панкреатитом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(2):25-31. [Galperin E.I., Dyuzheva T.G., Shefer A.V., Kotovskiy A.E., Semenenko I.A., Mudryak D.L. Early interventions for disconnected pancreatic duct syndrome in acute pancreatitis. *Annals of HPB Surgery*. 2021;26(2):25-31. (In Russ)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-25-31>
 - 36 Лубянский В.Г., Насонов В.В. Эндоскопическое чрезжелудочное дренирование жидкостных скоплений и постнекротических кист при остром панкреатите. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(4):40-44. [Lubyansky V.G., Nasonov V.V. Endoscopic transgastric drainage of liquid congestions and post-necrotic cysts in acute pancreatitis. *Annals of HPB Surgery*. 2015;20(4):40-44. (In Russ)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015440-44>
 - 37 Rong Y., Ren J., Song Y., Xiang R., Ge Y., Lu W. et al. Resveratrol suppresses severe acute pancreatitis-induced microcirculation disturbance through targeting SIRT1-FOXO1 axis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021;2021:8891544. <https://doi.org/10.1155/2021/8891544>
 - 38 Luo Y.L., Li Z.X., Ge P., Guo H.Y., Li L., Zhang G.X. Comprehensive mechanism, novel markers and multidisciplinary treatment of severe acute pancreatitis-associated cardiac injury – a narrative review. *Journal of inflammation research*. 2021;14:6669-6670. <https://doi.org/10.2147/JIR.S352173>
 - 39 Siebert M., Foulter A.L., Sitbon N., Cohen J., Abba J., Poupardin E. Management of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis. *Journal of visceral surgery*. 2021;158(5):411-419. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2021.01.001>
 - 40 Yaylaci S., Kocayigit I., Genc A.B., Cakar M.A., Tamer A., Usilan M.I. Electrocardiographic changes in patients with acute pancreatitis. *Medical journal Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth*. 2015;8:196-198. <https://doi.org/10.4103/0975-2870.153159>

- 41 Luo B.W., Deng D.H., Wei H.F., Qing W.U., Tang G.D., Liang Z.H. Value of early fluid resuscitation endpoints in evaluating blood volume in patients with acute pancreatitis. *Journal of clinical pathology*. 2020;36(12):2777-2781. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.027>
- 42 Манишавили З.И., Ломидзе Н.Б., Ахаладзе Г.Г., Церетели И.Ю. Метод открытой некрэтомии в комплексном лечении острого тяжелого панкреатита. *Georgian medical news*. 2020;1(298):7-12. [Manizhashvili Z.I., Lomidze N.B., Akhaladze G.G., Tsereteli I.Y. Method of open necrectomy in the complex treatment of acute severe pancreatitis. *Georgian medical news*. 2020;1(298):7-12. (In Russ)].
- 43 Rana S.S., Sharma V., Bhasin D.K., Sharma R., Gupta R., Chhabra P. et al. Gastrointestinal bleeding in acute pancreatitis: etiology, clinical features, risk factors and outcome. *Tropical gastroenterology*. 2015;36(1):31-35. <http://dx.doi.org/10.7869/tg.242>
- 44 Хацко В.В., Кузьменко А.Е., Зенин О.К., Митрошин А.Н., Потапов В.В. Применение модифицированного дренажного устройства в лечении инфицированного панкреонекроза. *Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2021;4(60):100-107. [Khatskov V.V., Kuz'menko A.E., Zenin O.K., Mitroshin A.N., Potapov V.V. Using modified drainage device in the treatment of infected pancreatic necrosis. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;4(60):100-107. (In Russ)]. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2021-4-8>
- 45 Рузибоев С., Авазов А., Мухаммадиев М., Худойназаров У. Возможности применения миниинвазивных технологий в лечении тяжелого острого панкреатита. *Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований*. 2022;1(2):61-64. [Ruziboev S., Avazov A., Mukhammadiev M., Khudoinazarov U. The possibilities of using minimally invasive technologies in the treatment of severe acute pancreatitis. *Journal of hepato-gastroenterological research*. 2022;1(2):61-64. (In Russ)]. <https://doi.org/10.26739.2181-1008-2020-2-12>
- 46 Арутюнян Г.А., Алиев А.Р., Власов К.Е., Арзамасцев Д.Д., Петренко В.Г. Применение артериальной инфузии в лечении больных с острым панкреатитом. *Бюллетень медицинской науки*. 2018;2(10):58-62. [Arutyunyan G.A., Aliyev A.R., Vlasov K.E., Arzamastsev D.D., Petrenko V.G. Arterial infusion in the treatment of patients with acute pancreatitis. *Bulletin of Medical Science*. 2018;2:52-55. (In Russ)]
- 47 Madaria E. de, Zubia-Olaskoaga F. Acute pancreatitis. A practical guideline for the monitoring and treatment of systemic complications. *Clinical Pancreatolgy for Practising Gastroenterologists and Surgeons*. 2021;8. <https://doi.org/10.1002/9781119570097.ch8>
- 48 Munir F., Jamshed M.B., Shahid N., Hussain H.M., Muhammad S.A., Mamund A.A. et al. Advances in immunomodulatory therapy for severe acute pancreatitis. *Immunology letters*. 2020;217:72-76. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.11.002>
- 49 Ризаев К.С., Байназаров Ш.Э., Эрметов А.Т., Рузматов А.Э., Исхаков Б.Р., Исхаков Н.Б. и др. Исходы хирургического лечения деструктивных форм острого панкреатита. *Вестник экстренной медицины*. 2016;3:24-28. [Rizaev K.S., Baynazarov Sh.E., Ermetov A.T., Ruzmatov A.E., Iskhakov B.R., Iskhakov N.B. et al. Surgical treatment results of destructive pancreatitis. *Bulletin of emergency medicine*. 2016;3:24-28. (In Russ)]
- 50 Дарвин В.В., Онищенко С.В., Логинов Е.В., Кабанов А.А. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018;23(2):76-83. [Darvin V.V., Onishchenko S.V., Loginov E.V., Kabanov A.A. Severe acute pancreatitis: risk factors of adverse outcomes and their correction. *Annals of HPB Surgery*. 2018;23(2):76-83. (In Russ)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018276-83>
- 51 Жариков А.Н., Лубянский В.Г. Хирургическое лечение больных тяжелым гнойным панкреатитом и вторичным перитонитом. *Актуальные вопросы хирургии: сборник статей, посвященный 90-летию со дня рождения почетного профессора КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Маркса Израилевича Гульмана*. Красноярск: Версо, 2021:98-109. [Zharikov A.N., Lubyansky V.G. Surgical treatment of patients with severe purulent pancreatitis and secondary peritonitis. *Topical issues of surgery: a collection of articles dedicated to the 90th anniversary of the birth of the honorary professor of the KrasSMU named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia, Marx Izrailevich Gulman*. Krasnoyarsk: Verso, 2021:98-109. (In Russ)].
- 52 Фомин В.С., Исаев А.И., Домарев Л.В., Джаджиев А.Б., Магомедалиев А.М. Абдоминальный компартмент-синдром при остром панкреатите (обзор литературы). *Доктор.Ру*. 2016;10(127):46-50. [Fomin V.S., Isaev A.I., Domarev L.V., Dzhadzhiev A.B., Magomedaliyev A.M. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: literature review. *Doctor.Ru*. 2016;10(127):46-50. (In Russ)].
- 53 Халидов О.Х., Фомин В.С., Зайратьянц Г.О., Гудков А.Н., Астахова О.И., Джаджиев А.Б. и др. Комбинация резонансной электростимуляции, серотонинергических средств и энтерального лаважа в комплексной коррекции внутрибрюшной гипертензии и пареза кишечника при тяжелом остром панкреатите. *Высокотехнологическая медицина*. 2018;5(1):23-34. [Khalidov O.H., Fomin V.S., Zayratyants G.O., Gudkov A.N., Astakhova O.I., Dshadshiev A.B. et al. Combination of resonant electro stimulation, serotonergic means and enterolal shavel in complex correction of intra-abdominal hypertension and dynamic ileus in sever acute pancreatitis. *High-tech medicine*. 2018;5(1):23-34. (In Russ)].
- 54 Бондаренко А.Г., Байчоров Э.Х., Чумаков П.И., Демьянова В.Н., Пыхтин Ю.Ю., Курмансеитова Л.И. и др. Малоинвазивные вмешательства под навигационным контролем в лечении парапанкреатических деструктивных поражений у больных с некротическим панкреатитом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;3(16):234-237. [Bondarenko A.G., Bajchorov E.H., Chumakov P.I., Dem'janova V.N., Pyhtin Ju.Ju., Kurmanseitova L.I. et al. Low invasive interventions under navigation control in treatment of peripancreatic destructive changes in patients with necrotizing pancreatitis. *Medical news of north Caucasus*. 2021;3(16):234-237. (In Russ)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16055>
- 55 Демин Д.Б., Солодов Ю.Ю., Соболев Ю.А., Фуныгин М.С., Савин Д.В., Авченко М.Т. и др. Комбинированное этапное лечение панкреонекроза. *Оренбургский медицинский вестник*. 2019;2(26):19-22. [Demin D.B., Solodov Yu.Yu., Sobolev Yu.A., Funygin M.C., Savin D.V., Avchenko M.T. et al. Combined stage treatment of pancreatic necrosis. *Orenburg State Medical University*. 2019;2(26):19-22. (In Russ)].
- 56 Маркевич Т.А., Потапович А.С. Хирургическая тактика при лечении острого панкреатита. *Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященный 80-летию со дня рождения профессора Болтрукевича Станислава Ивановича, Гродно, 19 мая 2020 года*. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2020:333-334. [Markevich T.A., Potapovich A.S. Surgical tactics in the treatment of acute pancreatitis. *Collection of materials of the conference of students and young scientists dedicated to the 80th anniversary of the birth of Professor Stanislav Ivanovich Boltrukevich, Grodno, May 19, 2020*. Grodno: Grodno State Medical University, 2020:333-334. (In Russ)].
- 57 Мозжегорова И.В., Дарвин В.В., Плешков И.С., Петри С.И. Малоинвазивная хирургия под ультразвуковым контролем у больных острым панкреатитом тяжелой степени. *Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции, Surgut, 10 декабря 2021 года*. Surgut: Surgutский государственный университет, 2022:96-99. [Mozzhegorova I.V., Darwin V.V., Pleshkov I.S., Petri S.I. Minimally invasive surgery under ultrasound control in patients with severe acute pancreatitis. *Fundamental and applied problems of human health in the North: collection of materials of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference, Surgut, December 10, 2021*. Surgut: Surgut State University, 2022:96-99. (In Russ)].

- 58 Климов А.Е., Самара М. Роль минимально инвазивных вмешательств в лечении тяжелого острого панкреатита. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2020;3:17-19. [Klimov A.E., Samara M. The role of minimally invasive interventions in the treatment of severe acute pancreatitis. *Journal of new medical technologies. eJournal*. 2020;3:17-19. (In Russ)]. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16636>
- 59 Козлов А.Г. Тяжелый острый панкреатит как реанимационная проблема. *Нестираемые скрижали: сепсис etcetera: сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ, Ярославль, 18-19 мая 2020 года*. Ярославль: Цифровая типография, 2020:393-395. [Kozlov A.G. Severe acute pancreatitis as a resuscitation problem. *Indelible tablets: sepsis etcetera: a collection of materials of the conference of the Association of General Surgeons dedicated to the anniversary of the Department of General Surgery of YSMU, Yaroslavl, May 18-19, 2020*. Yaroslavl: DigitalPrintingHouse, 2020:393-395. (In Russ)].
- 60 Hong W., Lin S., Zippi M., Geng W., Stock S., Zimmer V. et al. High-density lipoprotein cholesterol, blood urea nitrogen, and serum creatinine can predict severe acute pancreatitis. *BioMed research international*. 2017;2017:1648385. <https://doi.org/10.1155/2017/1648385>
- 61 Масалов А.Е., Эуенов М.Э., Абдрахманов С.Т., Ботаханова И.Ш., Естаева Ж.Е. Варианты хирургического лечения билиарного панкреатита. *Global Science and Innovations: Central Asia*. 2021;2(12):54-59. [Masalov A.E., Euenov M.E., Abdrakhmanov S.T., Botakhanova I.Sh., Estaeva Zh.E. Options for surgical treatment of biliary pancreatitis. *Global Science and Innovations: Central Asia*. 2021;2(12):54-59. (In Russ)].
- 62 Никитина Е.В., Илюкевич Г.В. Синдром полиорганной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите. *Новости хирургии*. 2021;29(5):598-606. [Nikitsina K.V., Ilukevich G.V. Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Acute Necrotizing Pancreatitis. *Surgerynews*. 2021;29(5):598-606. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2021.5.598>
- 63 Дибиров М.Д., Косаченко М.В., Атаев Т.А. Комплексное лечение билиарного панкреатита. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2020;1(80):42-44. [Dibirov M.D., Kosachenko M.V., Ataev T.A. Complex treatment of biliary pancreatitis. *Health. Medical ecology. The science*. 2020;1(80):42-44. (In Russ)]. <https://doi.org/10.5281/zenodo.835013>
- 64 Johnson C.D. Organ Failure and acute pancreatitis. *Prediction and management of severe acute pancreatitis*. Eds. C. Forsmark, T. Gardner. Springer, New York, NY, 2015. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0971-1_2
- 65 Корымасов Е.А., Иванов С.А., Кенарская М.В., Анорьев Н.И. Выбор хирургического доступа в лечении гнойных осложнений панкреонекроза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;6:10-18. [Korymasov E.A., Ivanov S.A., Kenarskaya M.V., Anorev N.I. Surgical strategy for suppurative complications of pancreatic necrosis. *Pirogov Russian journal of surgery*. 2021;6:10-18. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202106110>
- 66 Пышкин С.А., Трапезников Е.В., Степанович А.В. Летальность при тяжелом панкреатите: неизбежность или ошибки лечебной тактики? *Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Самара 21-22 мая 2015 года*. Самара: Самарский государственный медицинский университет 2015:118-120. [Pyshkin S.A., Trapeznikov E.V., Stepanovich A.V. Lethality in severe pancreatitis: inevitability or errors of the therapeutic tactics? *Materials of the plenum of the Board of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries. Samara May 21-22, 2015*. Samara: Samara State Medical University 2015:118-120. (In Russ)].

Авторская справка

Чавга Андрей Иванович

Канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии.
ORCID 0000-0001-7628-5039; andrei.chavga@yandex.ru
Вклад автора: обобщение данных литературы.

Мидленко Олег Владимирович

Д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии.
ORCID 0000-0001-8076-7145; 953151@mail.ru
Вклад автора: обобщение данных литературы.

Мидленко Владимир Ильич

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии.
ORCID 0000-0003-4358-8484; imefc@ulsu.ru
Вклад автора: обобщение данных литературы.

Белоногов Николай Иванович

Д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии.
ORCID 0000-0002-6064-9384; belniv@yandex.ru
Вклад автора: обобщение данных литературы.

Хасанова Альфия Шаламовна

Заведующая отделением ультразвуковой диагностики.
ORCID 0009-0005-7708-6812
Вклад автора: обобщение данных литературы.

Жданова Мария Олеговна

Заведующая приемным отделением.
ORCID 0000-0002-4806-2564
Вклад автора: обобщение данных литературы.

Author's reference

Andrey I. Chavga

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Intensive Care, Urology, Traumatology and Orthopedics.
ORCID 0000-0001-7628-5039; andrei.chavga@yandex.ru
Author's contribution: generalization of literature data.

Oleg V. Midlenko

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Intensive Care, Urology, Traumatology and Orthopedics.
ORCID 0000-0001-8076-7145; 953151@mail.ru
Author's contribution: generalization of literature data.

Vladimir I. Midlenko

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Intensive Care, Urology, Traumatology and Orthopedics.
ORCID 0000-0003-4358-8484; imefc@ulsu.ru
Author's contribution: generalization of literature data.

Nikolay I. Belonogov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Intensive Care, Urology, Traumatology and Orthopedics.
ORCID 0000-0002-6064-9384; belniv@yandex.ru
Author's contribution: generalization of literature data.

Al'fiya Sh. Khasanova

Head of the Ultrasound diagnostics department.
ORCID 0009-0005-7708-6812
Author's contribution: generalization of literature data.

Mariya O. Zhdanova

Head of the reception department.
ORCID 0000-0002-4806-2564
Author's contribution: generalization of literature data.

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.2>

REVIEW ARTICLE

УДК 629.782.519.711

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.А. Соловов, О.Н. Аблекова

Самарский областной клинический онкологический диспансер, ул. Солнечная, д. 50, Самара, Россия, 443031

Резюме. Ультразвуковое исследование (УЗИ) широко используется для диагностики заболеваний щитовидной железы. Основными достоинствами метода являются низкая стоимость, отсутствие ионизирующего облучения, высокая чувствительность и возможность проведения инвазивных вмешательств под ультразвуковой навигацией. При этом отмечаются существенные недостатки ультразвукового исследования, такие как низкая специфичность и значительная зависимость от опыта врача. Для повышения специфичности и нивелирования влияния опыта оператора в последнее десятилетие были разработаны новые методики ультразвукового исследования, такие как УЗ-эластография и УЗИ с контрастным усилением. Вместе с серо-шкальным УЗИ они являются неотъемлемой частью мультипараметрического ультразвукового исследования. В обзоре представлены актуальные литературные данные о диагностической эффективности мультипараметрического УЗИ узлов щитовидной железы, особое внимание уделено стратификации рисков злокачественных образований.

Ключевые слова: мультипараметрическое УЗИ, узлы щитовидной железы, эластография, УЗИ с контрастным усилением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Соловов В.А., Аблекова О.Н. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование узлов щитовидной железы: определение риска злокачественности (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):51–55. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.2>

MULTIPARAMETRIC ULTRASOUND IN THYROID NODULES EVALUATION: RISK-STRATIFICATION (REVIEW OF LITERATURE)

V.A. Solovov, O.N. Ablekova

Samara Regional Clinical Oncology Center, 50 Solnechnaya str., Samara, 443031, Russia

Abstract. Ultrasound (US) is the first imaging modality for thyroid parenchyma evaluation. In the last decades, the role of ultrasound has been improved with the introduction of new US software, such as contrast-enhanced ultrasound and US-elastography. US-elastography is nowadays recognized as an essential part of the multiparametric ultrasound examination. More controversial is the role of contrast-enhanced ultrasound in thyroid evaluation, due to its high variability in sensitivity and specificity. We have therefore drawn up an updated representation of the current evidence in the literature for thyroid nodule multiparametric ultrasound evaluation with particular regard to US-elastography and contrast-enhanced ultrasound.

Key words: multiparametric ultrasound, thyroid nodules, US-elastography, CEUS.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Solovov V.A., Ablekova O.N. Multiparametric ultrasound in thyroid nodules evaluation: risk-stratification (review of literature). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):51–55. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.2>

Введение

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в настоящее время является основным методом диагностики заболеваний щитовидной железы, при этом узлы щитовидной железы обычно выявляются случайно с распространённостью 19–68 % [1, 2].

Несмотря на то, что УЗИ представляет собой высокочувствительный метод обнаружения узлов щитовидной железы, оно имеет относительно низкую специфичность и диагностическую точность при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований. Фактически, при выявлении в узле признаков рака щитовидной железы (РЩЖ), таких как микрокальцификаты, гипоехогенность, вертикально ориентированная форма и неровные или бугристые контуры, существует корреляция со злокачественными новообразованиями, но без высокой прогностической ценности [3, 4].

Поэтому, когда у пациента при УЗИ выявляются узловые образования с признаками РЩЖ, рекомендуется проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАПБ). При этом существенно увеличивается количество необходимых цитологических исследований. Однако, учитывая распространённость узловых образований, практически нереально провести биопсию каждого узла щитовидной железы [5–7].

В последние годы в клиническую практику были внедрены новые ультразвуковые технологии, такие как исследование с контрастным усилением и ультразвуковая эластография, для повышения точности выявления злокачественных новообразований [8].

Более того, ультразвуковая эластография становится перспективным инструментом дифференциальной диагностики злокачественных узлов щитовидной железы в сравнении с серо-шкальным УЗИ [3, 9]. Плотная консистенция узла связана с высоким риском РЩЖ [10].

Следует отметить, что роль ультразвука не ограничивается дифференциальной диагностикой узловых образований, он также оценивает экстрагитероидное распространение и выявление лимфоаденопатии шеи [11]. Кроме того, УЗИ используется для навигации при интервенционных процедурах [12].

Цель исследования – оценить диагностическую эффективность мультипараметрического УЗИ в определении злокачественных узлов щитовидной железы.

Материалы и методы

Поиск литературы был проведён в двух международных базах данных – PubMed и MEDLINE, а также в двух российских базах данных – eLibrary, CyberLeninka с использованием следующих ключевых слов для поиска: мультипараметрическое УЗИ, УЗИ-эластография, УЗИ с контрастным усилением узловых образований щитовидной железы.

Серо-шкальное УЗИ. Ультразвуковое исследование – это наиболее распространённый метод визуализации патологии щитовидной железы благодаря своей широкой доступности и высокой информативности при диагностике злокачественных новообразований [13].

В большинстве развитых стран в руководствах по ультразвуковой диагностике для стратификации риска злокачественного новообразования рекомендуется применять диагностические критерии системы TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems) как инструмента для единообразной отчетности [3, 9, 14, 15].

Термины TIRADS основаны на оценке узлов щитовидной железы: внутренней структуры (солидная, кистозная, смешанная), эхогенности (гипер-, изо-, гипоехогенная, выражено гипоехогенная), контуров (ровные, бугристые, звездчатые), наличия кальцификатов (микро-, макрокальцификаты), вертикально ориентированной формы [16].

Система TIRADS является общепризнанным универсальным инструментом, позволяющим с большой точностью выявлять РЩЖ, идентифицировать доброкачественные узлы, которые не требуют пункционной аспирационной биопсии [17, 18]. По мнению большинства исследователей, система TIRADS имеет хорошую чувствительность и специфичность (79 % и 71 % соответственно) при диагностике РЩЖ [19–21].

Цветовой доплер. Ряд исследований показал низкую диагностическую точность цветового доплеровского ультразвукового исследования для диагностики рака щитовидной железы [22]. Фактически Cantisani и соавт. ретроспективно продемонстрировали высокую частоту доброкачественности (около 56,7 %) в серии из 1090 узлов щитовидной железы с пери- и внутриузловой васкуляризацией при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) [22]. Как следствие этого – цветовой доплер не был включён в качестве параметра TIRADS [3, 9].

Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия. Поскольку УЗИ не обеспечивает достаточной точности для диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы, ТАПБ является минимально инвазивным методом диагностики рака щитовидной железы [23]. При этом ТАПБ также имеет ограничения, связанные с размером узла, с возможным отсутствием информативных результатов цитологической диагностики или связанные с трудностями различия фолликулярных аденом и карцином. Вместе с тем в цитологически неопределённом узле, в котором «микрофолликулярные архитектурные паттерны» могут быть обнаружены не только в неопухлевых поражениях, таких как аденоматозная гиперплазия, но и при доброкачественных поражениях, таких как фолликулярная аденома, или при злокачественных новообразованиях, таких как фолликулярная карцинома, присутствует необходимость разработки дополнительных, менее инвазивных методов [23].

На сегодняшний день ТАПБ обычно выполняется при выявлении узлов более 10 мм с подозрительными УЗ-признаками рака или с неопределёнными признаками размером более 15 мм [10]. ТАПБ является «золотым стандартом» диагностики рака щитовидной железы из-за его высокой специфичности (60–98 %) и чувствительности (54–90 %) [5]. ТАПБ выполняют под ультразвуковой навигацией иглами калибрами 22–23G [24]. В большинстве случаев не отмечается побочных эффектов после проведения ТАПБ, однако могут возникнуть редкие осложнения, такие как боль и кровотечение [25].

Эластография. TIRADS основан на серо-шкальном ультразвуковом сканировании, при этом следует учитывать тот факт, что нет ни одного параметра ультразвукового серо-шкального сканирования, достаточно чувствительного или специфичного для диагностики злокачественных новообразований.

Для преодоления вышеупомянутых ограничений была предложена эластография в качестве дополнительного метода диагностики злокачественных новообразований [5, 26].

В последние годы Всемирная федерация ультразвука в медицине и биологии и Европейская федерация ультразвука в медицине предложили клинические рекомендации применения компрессионной эластографии и количественной эластографии сдвиговой волны для диагностики рака щитовидной железы [27].

Эластография повышает чувствительность и специфичность УЗИ, а также позволяет избежать ненужные инвазивные вмешательства [28]. При этом, по мнению ряда авторов, компрессионная эластография является более точной, чем эластография сдвиговой волны [10].

При проведении компрессионной эластографии датчик устанавливают перпендикулярно в поперечном и продольном сканировании, а затем выполняют периодические произвольные циклы сжатия. Как следствие, узел и паренхима щитовидной железы окрашиваются соответственно их жёсткости. На этих полихроматических картах (или эластограммах) подозрительные на рак жёсткие узлы отображаются красным или синим цветом, в то время как мягкие доброкачественные узлы представлены оттенками зелёного.

Эластография сдвиговой волны может быть получена несколькими способами. Наиболее широко используемый метод заключается в наложении двух областей интереса: первая – в пределах узла, вторая помещается в соседнюю здоровую паренхиму. Эксперты предлагают выбирать области интереса аналогичного размера и на одинаковой глубине. Значения коэффициента деформации автоматически рассчитываются УЗИ-сканером. При проведении эластографии сдвиговой волны датчик размещают перпендикулярно к патологическому образованию, используя мягкое и контролируемое давление для вертикального сжатия; затем позиционируется область интереса внутри поражения. Оборудование, в зависимости от конкретной используемой технологии, обеспечивает количественную оценку, которая рассчитывается в кПа или м/с [29].

В двух крупных метаанализах (37 исследований, 7203 узла щитовидной железы) было показано, что эластография сдвиговой волны имеет чувствительность 68–77 % и специфичность 76–85 %. Учёные сделали заключение, что эластография сдвиговой волны может повысить точность диагностики злокачественных узлов щитовидной железы [30, 31].

Проведено исследование, в котором сравниваются два эластосонографических метода. Были проанализированы 22 рандомизированных контролируемых исследования с 2661 узлом щитовидной железы (2063 доброкачественных и 598 злокачественных). Метаанализ показал, что компрессионная

эластография достигает 84 % чувствительности и 90 % специфичности, тогда как эластография сдвиговой волны – 79 % и 87% соответственно. Авторы пришли к выводу, что чувствительность компрессионной эластографии превосходит чувствительность эластографии сдвиговой волны (0,84 против 0,79 соответственно), но со сравнимыми значениями специфичности [32].

Как показывают вышеупомянутые метаанализы и рекомендации Европейской федерации ультразвука в медицине и биологии, эластографические методы являются многообещающими диагностическими инструментами для дифференциальной диагностики злокачественных узлов щитовидной железы.

УЗИ с контрастным усилением (КУУЗИ). На сегодняшний день нет единых количественных или качественных стандартов и критериев для УЗИ с контрастным усилением, при этом, по мнению ряда авторов, данная методика кажется достаточно чувствительной и специфичной для диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы [33–35].

В опубликованных в последнее время метаанализах (47 оригинальных статей, 5257 узлов щитовидной железы, из них 2521 злокачественный) была оценена эффективность УЗИ с контрастным усилением с помощью введения контрастного вещества Sonovue. Исследователи выявили, что КУУЗИ имеет высокую чувствительность около 85 % и специфичность 82 % [33, 34]. При этом авторы отмечают, что на сегодняшний день нет консенсуса относительно способности КУУЗИ улучшать диагностическую точность УЗИ [36].

Фактически в рекомендациях Европейской федерации ультразвука в медицине и биологии говорится, что КУУЗИ не может быть рекомендовано для рутинного клинического использования при оценке узлов щитовидной железы [8].

Несмотря на то, что ТАПБ является «золотым» стандартом классификации узлов щитовидной железы, нередко случаи неинформативности цитологических результатов. Неопределённый результат представляет собой «серую» диагностическую зону, которая встречается в 5–20 % цитологических отчётов с наличием клеточной атипии неопределённой значимости. Как следствие, значительное количество пациентов получают ненужные операции на щитовидной железе, более для диагностических, чем для терапевтических целей, что приводит к увеличению клинических рисков, затрат и определённому уровню осложнений. Следовательно, необходимы улучшение и разработка неинвазивных методов диагностики узлов.

Категория узлов TIRADS 3 широко обсуждается, учитывая то, что менее чем в 30 % узлов будет диагностирован ПЩЖ при гистологическом исследовании. В частности, менее чем 10 % оказываются злокачественными в узлах TIRADS 3A и 15–30 % – в узлах TIRADS 3B. Учитывая это, узлы TIRADS 3A обычно являются кандидатами для консервативного подхода (последующее ультразвуковое наблюдение и повторение ТАПБ с морфологической верификацией), в то время как рекомендованное лечение узлов TIRADS 3B – это хирургическое вмешательство.

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование обеспечивает дополнительную информацию для определения риска злокачественных новообразований и снижает потребность в хирургическом вмешательстве при доброкачественных узлах. По мнению ряда исследователей, компрессионная эластография показала существенную корреляцию между значениями коэффициента деформации более 2,05 и риском злокачественных новообразований с чувствительностью 87,5 % и специфичностью 92 % при оценке узлов щитовидной железы с неопределённой цитологией [37]. Напротив, Bardet и соавт. пришли к выводу, что пороговые значения компрессионной эластографии не могут улучшить дифференциацию доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы с неопределённым результатом цитологии [16].

Заключение

В заключение следует отметить, что многие исследования уже продемонстрировали высокую диагностическую эффективность эластографии при характеристике узлов щитовидной железы, отмечаются такие преимущества, как низкая стоимость и оперативность метода, возможность использовать тоже ультразвуковое оборудова-

ние. Эти результаты легко воспроизводятся, что даёт низкую вариабельность между наблюдениями, они безопасны, потому что нет необходимости в контрастном усилении. Вероятно, это станет основным методом в ближайшем будущем; однако в настоящее время научных данных всё ещё недостаточно. Применение КУУЗИ имеет ограничения, такие как использование контрастного вещества и более высокая стоимость, а также более длительное время осмотра, поэтому применение данного метода в повседневной клинической практике в настоящее время не рекомендуется.

При этом некоторые вопросы остаются открытыми. Какой метод эластографии наиболее точный? Насколько воспроизводима УЗ-эластография? Каков потенциал эластографии при оценке неverified узлов щитовидной железы? В какой степени хронический тиреоидит влияет на жёсткость щитовидной железы? Может ли эластография уменьшить ненужные ТАПБ и последующее лечение?

В настоящее время проводятся широкомасштабные многоцентровые исследования и разрабатываются оптимизированные ультразвуковые протоколы для повышения точности диагностики злокачественных узлов щитовидной железы.

Литература [References]

- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2783-2795. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6) Epub 2016 May 27. PMID: 27240885.
- Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009 Aug;39(8):699-706. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x> PMID: 19601965.
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017 Sep;6(5):225-237. <https://doi.org/10.1159/000478927> Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
- Rago T, Cantisani V, Ianni F, Chiovato L, Garberoglio R, Durante C, Frasoldati A, Spiezia S, Farina R, Vallone G, Pontecorvi A, Vitti P. Thyroid ultrasonography reporting: consensus of Italian Thyroid Association (AIT), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology (SIUMB) and Ultrasound Chapter of Italian Society of Medical Radiology (SIRM). *J Endocrinol Invest*. 2018 Dec;41(12):1435-1443. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0935-8> Epub 2018 Oct 16. PMID: 30327945.
- He YP, Xu HX, Zhao CK, Sun LP, Li XL, Yue WW, Guo LH, Wang D, Ren WW, Wang Q, Qu S. Cytologically indeterminate thyroid nodules: increased diagnostic performance with combination of US TI-RADS and a new scoring system. *Sci Rep*. 2017 Jul 31;7(1):6906. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07353-y> PMID: 28761147; PMCID: PMC5537223.
- Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M, Durante C, Elisei R, Fadda G, Frasoldati A, Fugazzola L, Guglielmi R, Lombardi CP, Miccoli P, Papini E, Pellegriti G, Pezzullo L, Pontecorvi A, Salvatori M, Seregni E, Vitti P. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest*. 2018 Jul;41(7):849-876. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0884-2> Epub 2018 May 4. PMID: 29729004.
- Radzina M, Cantisani V, Rauda M, Nielsen MB, Ewertsen C, D'Ambrosio F, Prieditis P, Sorrenti S. Update on the role of ultrasound guided radiofrequency ablation for thyroid nodule treatment. *Int J Surg*. 2017 May;41 Suppl 1:S82-S93. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.02.010> PMID: 28506420.
- Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2018 Apr;39(2):e2-e44. English. <https://doi.org/10.1055/a-0586-1107> PMID: 29510439.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5):587-595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046> Epub 2017 Apr 2. PMID: 28372962.
- Cantisani V, David E, Grazhdani H, Rubini A, Radzina M, Dietrich CF et al. Prospective Evaluation of Semiquantitative Strain Ratio and Quantitative 2D Ultrasound Shear Wave Elastography (SWE) in Association with TIRADS Classification for Thyroid Nodule Characterization. *Ultraschall Med*. 2019 Aug;40(4):495-503. English. <https://doi.org/10.1055/a-0853-1821> Epub 2019 May 28. PMID: 31137050.
- Ramundo V, Di Gioia CRT, Falcone R, Lamartina L, Biffoni M, Giacomelli L et al. Diagnostic Performance of Neck Ultrasonography in the Preoperative Evaluation for Extrathyroidal Extension of Suspicious Thyroid Nodules. *World J Surg*. 2020 Aug;44(8):2669-2674. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05482-6> PMID: 32193621.
- Papini E, Pacella CM, Solbiati LA, Achille G, Barbaro D, Bernardi S et al. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: A Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid (MITT) group. *Int. J. Hyperth*. 2019;36:375-381. <https://doi.org/10.1159/000508484>
- Trimboli P, Durante C. Ultrasound risk stratification systems for thyroid nodule: between lights and shadows, we are moving towards a new era. *Endocrine*. 2020 Jul;69(1):1-4. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02196-6> Epub 2020 Jan 13. PMID: 31933234.
- Castellana M, Grani G, Radzina M, Guerra V, Giovannella L, Deandrea M, Ngu R, Durante C, Trimboli P. Performance of EU-TIRADS in malignancy risk stratification of thyroid nodules: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2020 Sep;183(3):255-264. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0204> PMID: 32544875.
- Поморцев А.В., Токаренко О.С. Диагностическая значимость мультипараметрического ультразвукового исследования и системы EU-TIRADS в дифференциальной диагностике очаговых образований щитовидной железы. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;(3):29-37. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-19-3-29-37> [Pomortsev A.V., Tokarenko O.S. Diagnostic value of multiparametric ultrasound and the EU-TIRADS system for differentiation of focal thyroid lesions. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;(3):29-37. (In Russ) <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-19-3-29-37>].

- 16 Bardet S, Ciappuccini R, Pellot-Barakat C, Monpeyssen H, Michels JJ, Tissier F et al. Shear Wave Elastography in Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Results of a Prospective Bicentric Study. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1441-1449. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0293> PMID: 28982296.
- 17 Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L et al. Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the "Right" TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jan 1;104(1):95-102. <https://doi.org/10.1210/je.2018-01674> PMID: 30299457.
- 18 Li W, Wang Y, Wen J, Zhang L, Sun Y. Diagnostic Performance of American College of Radiology TI-RADS: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Jan;216(1):38-47. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22691> Epub 2020 Nov 19. PMID: 32603229.
- 19 Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. *Head Neck*. 2016 Feb;38(2):309-15. <https://doi.org/10.1002/hed.23878> Epub 2015 Jun 16. PMID: 25244250.
- 20 Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology*. 2016 Mar;278(3):917-24. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150056> Epub 2015 Sep 8. PMID: 26348102.
- 21 Александров Ю.К., Яновская Е.А., Шубин Л.Б., Дякив А.Д. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(4):216-226. <https://doi.org/10.14341/probl10087> [Aleksandrov Yu.K., Yanovskaya E.A., Shubin L.B., Dyakiv A.D. The effectiveness of risk stratification systems in diagnosis of nodular thyroid disorders. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(4):216-226. <https://doi.org/10.14341/probl10087>].
- 22 Cantisani V, Catania A, De Antoni E, Greco R, Caruso R, Di Segni M et al. Is pattern III as evidenced by US color-Doppler useful in predicting thyroid nodule malignancy? Large-scale retrospective analysis. *Clin Ter*. 2010;161(2):e49-52. PMID: 20499019.
- 23 Dighe M, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chamm MC, Cosgrove D et al. Thyroid Ultrasound: State of the Art. Part 2 - Focal Thyroid Lesions. *Med Ultrason*. 2017 Apr 22;19(2):195-210. <https://doi.org/10.11152/mu-999> PMID: 28440355.
- 24 Moss WJ, Finegersh A, Pang J, Califano JA, Coffey CS, Orosco RK, Brumund KT. Needle Biopsy of Routine Thyroid Nodules Should Be Performed Using a Capillary Action Technique with 24- to 27-Gauge Needles: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2018 Jul;28(7):857-863. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0643> Epub 2018 Jun 5. PMID: 29742978.
- 25 Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 May 20;113(20):353-9. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0353> PMID: 27294815; PMCID: PMC4906830.
- 26 Тимофеева Л.А., Сенча А.Н., Тухбатуллин М.Г., Шубин Л.Б. Современные аспекты ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2019;9(3):30-40. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40> [Timofeeva L.A., Sencha A.N., Tukhatullin M.G., Shubin L.B. Modern aspects of ultrasound elastography in differential diagnosis of nodular thyroid neoplasms. *REJR*. 2019;9(3):30-40. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40>].
- 27 Sorrenti S, Dolcetti V, Fresilli D, Del Gaudio G, Pacini P, Huang P et al. The Role of CEUS in the Evaluation of Thyroid Cancer: From Diagnosis to Local Staging. *J Clin Med*. 2021 Sep 30;10(19):4559. <https://doi.org/10.3390/jcm10194559> PMID: 34640574; PMCID: PMC8509399.
- 28 Celletti I, Fresilli D, De Vito C, Bononi M, Cardaccio S, Cozzolino A et al. TIRADS, SRE and SWE in INDETERMINATE thyroid nodule characterization: Which has better diagnostic performance? *Radiol Med*. 2021 Sep;126(9):1189-1200. <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01349-5> PMID: 34129178; PMCID: PMC8370962.
- 29 Samir AE, Dhyani M, Anvari A, Prescott J, Halpern EF, Faquin WC, Stephen A. Shear-Wave Elastography for the Preoperative Risk Stratification of Follicular-patterned Lesions of the Thyroid: Diagnostic Accuracy and Optimal Measurement Plane. *Radiology*. 2015 Nov;277(2):565-73. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141627> PMID: 25955578.
- 30 Chang N, Zhang X, Wan W, Zhang C, Zhang X. The Preciseness in Diagnosing Thyroid Malignant Nodules Using Shear-Wave Elastography. *Med Sci Monit*. 2018 Feb 2;24:671-677. <https://doi.org/10.12659/msm.904703> PMID: 29391387; PMCID: PMC5806774.
- 31 Filho RHC, Pereira FL, Iared W. Diagnostic Accuracy Evaluation of Two-Dimensional Shear Wave Elastography in the Differentiation Between Benign and Malignant Thyroid Nodules: Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2020 Sep;39(9):1729-1741. <https://doi.org/10.1002/jum.15271> PMID: 32227500.
- 32 Hu X, Liu Y, Qian L. Diagnostic potential of real-time elastography (RTE) and shear wave elastography (SWE) to differentiate benign and malignant thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct;96(43):e8282. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008282> PMID: 29068996; PMCID: PMC5671829.
- 33 Trimboli P, Castellana M, Virili C, Havre RF, Bini F, Marinuzzi F et al. Performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in assessing thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis using histological standard of reference. *Radiol Med*. 2020 Apr;125(4):406-415. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01129-2> PMID: 31970579.
- 34 Liu Q, Cheng J, Li J, Gao X, Li H. The diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: A PRISMA compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(49):e13325. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013325> PMID: 30544392; PMCID: PMC6310493.
- 35 Тимофеева Л.А., Шубин Л.Б. Обоснование применения соноэластографии при узловой патологии щитовидной железы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019;100(5):242-246. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-242-246> [Timofeeva L.A., Shubin L.B. A Rationale for Using Sonoelastography in Thyroid Nodular Pathology. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2019;100(5):242-246. (In Russ) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-242-246>].
- 36 Zhang J, Zhang X, Meng Y, Chen Y. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of thyroid nodules: An updated meta-analysis with comprehensive heterogeneity analysis. *PLoS One*. 2020 Apr 20;15(4):e0231775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231775> PMID: 32310968; PMCID: PMC7170259.
- 37 Zhao CK, Xu HX. Ultrasound elastography of the thyroid: principles and current status. *Ultrasonography*. 2019 Apr;38(2):106-124. <https://doi.org/10.14366/usg.18037> PMID: 30690960; PMCID: PMC6443591.

Авторская справка**Соловов Вячеслав Александрович**

Д-р мед. наук, заведующий отделением интервенционных методов диагностики и лечения.
samarasdc@yahoo.com

Вклад автора: постановка задач исследования, определение цели и задач.

Аблекова Ольга Николаевна

Заведующая отделением ультразвуковой диагностики.

Вклад автора: подведение итогов, написание выводов.

Author's reference**Vyacheslav A. Solovov**

Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Interventional Methods of Diagnosis and Treatment.
samarasdc@yahoo.com

Author's contribution: setting the objectives of the study, defining the aim and objectives.

Olga N. Alekova

Head of the Ultrasound diagnostics department.

Author's contribution: summarising, writing conclusions

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ A82G В ГЕНЕ MMP-12 И C634G В ГЕНЕ VEGF-A НА ТЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И РИСК РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Г.В. Яровенко¹, С.Е. Каторкин¹, Я.М. Комлева², П.В. Осадчая¹

¹Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473

Резюме. Цель исследования: создание способа прогнозирования развития варикозной болезни нижних конечностей и её рецидива. **Объект и методы.** Проведено два независимых исследования пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей C2-C6 (CEAP-классификатора). В первом, с ультразвуковой диагностикой магистральных вен нижних конечностей и геномным анализом образцов крови, приняли участие 75 человек (20 мужчин, 55 женщин), средний возраст составил $43,7 \pm 5,9$ года. Методом рандомизации все пациенты были разделены на две группы: I группа ($n = 17$) – с рецидивом варикозной болезни; II группа ($n = 58$) – обратившиеся с варикозной болезнью впервые. Во втором исследовании приняли участие 44 человека (10 мужчин, 34 женщины), средний возраст составил $55,5 \pm 2,7$ года. Аналогично пациенты разделены на группы – 5 и 39 человек соответственно. Всем пациентам первого этапа исследования выполнена real-time PCR с аллель-специфичными праймерами для определения мутации A82G в гене MMP-12 (матриксная металлопротеиназа – 12) и второго этапа – C634G в гене VEGF-A (эндотелиальный фактор роста фибробластов – A). **Результаты исследования.** У пациентов как I, так и II группы, имеющих ген MMP-12 в гетерозиготном варианте, присутствовала дилатация берцовых и подколенной вены ($6,4 \pm 0,3$ мм и $10,7 \pm 0,24$ мм соответственно) с наличием рефлюкса и замедлением эвакуации крови из глубокой венозной системы. У пациентов I группы ген MMP-12 встречался в 80 % случаев, как A/A (гомозиготная) и A/G (гетерозиготная вариация), тогда как во II группе только в 33,3 % случаев. Критерий согласия Пирсона $\chi^2 = 10,4$ (критическое значение критерия – 6,63), $p < 0,01$. Частота рецидива варикозной болезни и мутации гена MMP-12 по критерию Спирмена – 1,0 с числом степеней свободы 23, $p < 0,05$. Во втором исследовании обнаружена корреляция между I и II группами пациентов с генотипом C/C (коэффициент Пирсона $\chi^2 = 0,79$, $p < 0,11$) и корреляция по длительности заболевания между группами пациентов с генотипом C/C (гомозиготная вариация) и C/G (гетерозиготная вариация) – коэффициент корреляции Пирсона $\chi^2 = 0,92$ ($p < 0,01$). **Заключение.** Выявленная взаимосвязь полиморфизма гена MMP-12 с частотой рецидива варикозной болезни служит предиктором развития структурных изменений в стенке вены, а мутация в гене VEGF-A возникает при длительном анамнезе заболевания.

Ключевые слова: варикозная болезнь нижних конечностей, рецидив варикозной болезни, мутация гена, VEGF-A, MMP-12.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Благодарность. Авторы выражают благодарность директору института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского государственного медицинского университета, д-ру мед. наук Л.В. Лимаревой за помощь в проведении генетических исследований.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Яровенко Г.В., Каторкин С.Е., Комлева Я.М., Осадчая П.В. Влияние мутации A82G в гене MMP-12 и C634G в гене VEGF-A на течение варикозной болезни нижних конечностей и риск развития рецидива заболевания. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):56–62. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.3>

THE EFFECT OF THE A82G MUTATION IN THE MMP-12 GENE AND C634G MUTATION IN THE VEGF-A GENE ON THE COURSE OF LOWER LIMB VARICOSE VEINS AND THE RISK OF DISEASE RECURRENCE

G.V. Yarovenko¹, S.E. Katorkin¹, Y.M. Komleva², P.V. Osadchaya¹

¹Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia.

²Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, 20, p. 1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

Abstract. Aim: creation of a method for predicting the development of varicose veins of the lower extremities and its recurrence. **Object and methods.** 2 independent studies of patients with C2-C6 varicose veins of the lower extremities (CEAP-classifier) were conducted. In the first, with ultrasound diagnosis of the main veins of the lower extremities and genomic analysis of blood samples, 75 participants (men 20, women 55), mean age 43.7 ± 5.9 years. All patients were randomized into two groups: group I (n = 17) – with recurrent varicose veins; Group II (n = 58) – applied with varicose veins for the first time. The 2nd study involved 44 (men 10, women 34), mean age 55.5 ± 2.7 years. Similarly, patients were divided into groups – I (5) and II (39 people). All patients of the first stage of the study underwent real-time PCR with allele-specific primers to determine the A82G mutation in the MMP-12 gene (matrix metalloproteinase-12) and the second stage C634G in the VEGF-A gene (endothelial fibroblast growth factor – A). **Results of the study.** In patients of both groups I and II, having the MMP-12 gene in the heterozygous variant, dilatation of the tibial and popliteal veins was present (6.4 ± 0.3 mm and 10.7 ± 0.24 mm, respectively) with the presence reflux and slowing down the evacuation of blood from the deep venous system. In patients of group I, the MMP-12 gene was found in 80 % of cases, as A/A (homozygous) and A/G (heterozygous variation), while in group II only in 33.3 % of cases. Pearson's goodness-of-fit criterion $\chi^2 = 10.4$ (the critical value of the criterion is 6.63), $p < 0.01$. The frequency of recurrence of varicose veins and mutation of the MMP-12 gene according to the Spearman test was 1.0 with the number of degrees of freedom 23, $p < 0.05$. In the 2nd study, a correlation was found between groups I and II of patients with the C/C genotype (Pearson's coefficient $\chi^2 = 0.79$, $p < 0.11$) and a correlation in the duration of the disease between groups of patients with the C/C genotype (homozygous variation) and C /G (heterozygous variation) – Pearson correlation coefficient $\chi^2 = 0.92$ ($p < 0.01$). **Conclusion.** The revealed relationship between the MMP-12 gene polymorphism and the frequency of varicose vein recurrence is a predictor of the development of structural changes in the vein wall, and a mutation in the VEGF-A gene occurs with a long history of the disease.

Key words: varicose veins of the lower extremities, recurrence of varicose veins, gene mutation, VEGF-A, MMP-12.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Gratitude. The authors express their gratitude to the Director of the Institute of Experimental Medicine and Biotechnology of Samara State Medical University, Doctor of Medical Sciences L.V. Limareva for assistance in conducting genetic research.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Yarovenko G.V., Katorkin S.E., Komleva Y.M., Osadchaya P.V. The effect of the A82G mutation in the MMP-12 gene and C634G mutation in the VEGF-A gene on the course of lower limb varicose veins and the risk of disease recurrence. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):56–62. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.3>

Введение

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) зачастую приводит к развитию хронической венозной недостаточности (ХВН), что характеризуется появлением расширенных и извитых подкожных вен нижних конечностей при этом возраст и семейный анамнез считаются важными факторами риска [1–3], с подавляющим большинством клинических и патологических проявлений, от ограниченного дискомфорта в ногах до отёка и незаживающих язв [4–6].

Варикозное расширение вен определяется с C2 в клинической классификации клинических, этиологических, анатомических и патофизиологических (CEAP) хронических венозных заболеваний [3]. Несмотря на многофакторный патогенез варикозного расширения вен, генетические факторы и факторы окружающей среды остаются недостаточно изученными [7].

При ХВН некоторые наследственные факторы могут играть важную роль в развитии заболевания, включая постоянное ухудшение состояния венозной стенки из-за мутаций генов, способствующих деформации стенки вены с гипертрофией мышечного слоя, изменением структуры внеклеточного матрикса [8] и персистирующей венозной гипертензией [9].

Полиморфизмы генов, способствующие ремоделированию венозной стенки, до сих пор изучены мало. Эти ассоциации могут иметь будущее прогностическое и терапевтическое значение. Важные гены/белки-кандидаты включают MMP – металлопротеиназы матрикса (деградация внеклеточного матрикса), VEGF – факторы роста эндотелия сосудов (ангиогенез и целостность сосудистой стенки), FOXC2 (развитие сосудов), гемохроматоз (участвующий в венозных изъязвлениях и абсорбции железа) и различные типы коллагена, влияющие на прочность стенок вен и FRF – фактор роста фибробластов, способствующий деградации венозной стенки [10].

У больных ВБНК отмечены генетически сниженная способность к сокращению гладкомышечных клеток стенок вен, их ремоделирование за счёт повышенного синтеза матриксного Gla-белка, гиперпродукции TGF- β 1, ингибитора матриксной металлопротеиназы, гипергомоцистеинемия и мутации в генах, кодирующих синтез тромбомодулина. Варикозная трансформация вен считается малым феноменом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), приводящим к разрушению их стенок за счёт аномалий волокнистых структур и внеклеточного матрикса (ВКМ). Подтверждение роли НДСТ в

развитии варикозной болезни позволит обеспечить индивидуальный подход к лечению пациентов и выбору адекватной послеоперационной терапии, направленной на предупреждение рецидива заболевания [11].

ХВН протекает с каскадом воспалительных реакций в мягких тканях нижних конечностей. На первом этапе развивается липодерматосклероз, при котором на фоне сохраненной структуры мягких тканей происходит увеличение площади капиллярного русла не за счёт возрастания их абсолютного количества, а в результате их удлинения и извитости [12, 13]. На этой стадии начинает вырабатываться сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) типа А [14]. Он стимулирует экспрессию эндотелиоцитами адгезионных молекул ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина, которые опосредуют связывание лейкоцитов с эндотелием и способствуют их проникновению в ткань [12, 14, 15]. Помимо индукции синтеза адгезионных молекул, VEGF-А является мощным митогеном для эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость сосудов и регулирует экспрессию MMP и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП). Циркулирующий белок VEGF впоследствии связывается с VEGF R-1 или VEGF R-2 рецептором на клетках эндотелия, стимулируя клеточный отклик, присоединяясь к рецепторам с тирозинкиназной активностью на поверхности клетки путём их трансформирования и, тем самым, способствуя ангиогенезу. Белки VEGF содействуют обеспечению кислородом тканей при пониженной циркуляции крови. Необходимо отметить, что избыточная экспрессия VEGF приводит к сосудистым изменениям в любых частях тела [16, 17], а средний уровень VEGF у пациентов с ХВН 3–4-го клинических классов статистически значимо выше, чем у здоровых людей [18].

Структура и функция стенки вены частично регулируются матриксными металлопротеиназами, представляющими собой цинк-зависимые эндопептидазы, которые секретируются в виде неактивных про-MMP различными клетками венозной стенки, включая фибробласты и лейкоциты. MMP регулируются на уровне экспрессии мРНК и путём активации удаления пропептидного домена из их латентной зимогенной формы. MMP разрушают различные белки ВКМ, включая коллаген и эластин, и могут влиять на другие клеточные процессы, включая эндотелий-опосредованную дилатацию, миграцию гладкомышечных клеток и их сокращение. Установлено, что повышенное венозное гидростатическое давление нижних конечностей увеличивает факторы, индуцируемые гипоксией, и другие индуцирующие MMP факторы. Это приводит к увеличению экспрессии/активности MMP, деградации белка ВКМ, ослаблению стенки вены и её расширению. Модуляция эндогенных ТИМП и экзогенных синтетических ингибиторов MMP может обеспечить новые подходы к лечению ВБНК [19, 20].

MMP играют роль в ремоделировании сосудистой ткани во время различных биологических процессов, таких как ангиогенез, эмбриогенез, морфогенез и заживление ран. Изменения в специфических MMP могут влиять на ремоделирование артерий, значительное расширение вен и развитие заболеваний вен нижних конечностей.

MMP часто регулируются эндогенными ТИМП, а соотношение MMP/ТИМП определяет степень деградации белка ВКМ и ремоделирования ткани. MMP могут служить биомаркерами и потенциальными терапевтическими мишенями для определённых сосудистых заболеваний [21–23].

Необходимо отметить, что, несмотря на развитие новых методов лечения ВБНК, распространённость рецидива заболевания сохраняется в колоссальных пределах (7–80 %) у прооперированных пациентов [24].

Возможно, это связано с тем, что все используемые методы лечения применяются у пациентов со значимыми проявлениями заболевания и на более поздних стадиях развития ВБНК. Таким образом, накопленная в настоящее время внушительная научная информация не позволяет построить полную и непротиворечивую картину развития ВБНК и ХВН, и, поэтому, требуются дальнейшие разработки. С нашей точки зрения исследование мутации в генах MMP и VEGF-А является актуальным.

Цель исследования: создание способа прогнозирования развития варикозной болезни нижних конечностей и её рецидива.

Объект и методы

Проведено два независимых одноцентровых рандомизированных перспективных исследования, где нами была определена взаимосвязь мутаций в генах MMP-12 и VEGF-А с частотой возникновения рецидивов ВБНК. Протокол исследований был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 212 от 11.11.2020). От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании до выполнения каких-либо медицинских вмешательств, которое проводилось в соответствии с утверждённым протоколом и этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Критерии включения пациентов в исследования: возраст 18 лет и старше, пол любой, подтверждённое врачом – сосудистым хирургом основное заболевание – варикозная болезнь нижних конечностей и рецидив основного заболевания.

Из исследования исключались пациенты с клиническим классом C1 по CEAP, врождённым варикозным расширением вен или посттромботическим синдромом, с наличием сопутствующей патологии в стадии декомпенсации и в остром периоде, заболеваниями опорно-двигательной системы, сахарным диабетом, беременностью в ходе исследования, заболеваниями свертывающей системы крови, а также лица с предшествующим тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Группу наблюдения составили 119 пациентов с ВБНК. Всем пациентам проведено клиническое обследование, включая дуплексное ультразвуковое исследование венозной системы нижних конечностей. Для исключения посттромботических изменений тщательно исследовалось состояние глубоких вен нижних конечностей. Рефлюкс поверхностной венозной системы, определяемый

с помощью приёма дистальной компрессии, продолжительностью более 0,5 секунд, расценивали как патологический. Для классификации проявлений ВБНК использовали международную систему классификации клинической тяжести, этиологии, анатомии и патофизиологии по CEAP. Из исследования исключались пациенты с клиническим классом C1 по CEAP и лица с посттромботическим синдромом или врожденным варикозным расширением вен. Описательная характеристика пациентов, включённых в исследования представлена в таблице 1.

В первом исследовании пациентам ($n = 75$) помимо клинического обследования и цветного доплеровского картирования магистральных вен нижних конечностей проводили геномный анализ венозной крови на мутацию A82G гена MMP-12. Средний возраст пациентов составил $43,7 \pm 5,9$ года, преобладали женщины – 55 (73,3 %). Длительность анамнеза от 2,5 до 34 лет. Пациенты с C2-C6 клиническими классами ВБНК были разделены на две группы.

В I группу ($n = 17$) вошли пациенты с рецидивом ВБНК. Всем пациентам ранее выполнялись оперативные вмешательства на поверхностных и перфорантных венах. Объём операции избирался с учётом выявленных гемодинамических нарушений: кроссэктомия и короткий стриппинг или лазерная абляция, удаление варикозно трансформированных притоков большой и малой подкожных вен методом минифлебэктомии. В II группу ($n = 58$) были включены не оперированные пациенты с ВБНК, диагностированной впервые.

Во втором исследовании пациентам ($n = 44$) помимо клинического обследования и цветного доплеровского картирования магистральных вен нижних конечностей проводили исследование венозной крови на мутацию гена VEGF-A. Средний возраст пациентов составил $55,5 \pm 2,7$ года, из них 13 (29,5 %) лиц молодого возраста, трудоспособных – 26 (59 %) человек. Как и в первом исследовании преобладали женщины – 34 (77,3 %). Длительность анамнеза составляла от 1,8 до 21 года. Все пациенты, вошедшие в исследование с ВБНК клинических классов C2–C6 по CEAP, также были рандомизированы на две группы: I группа ($n = 5$) – ранее оперированные пациенты с рецидивом ВБНК и II группа ($n = 39$) – пациенты с впервые установленным диагнозом ВБНК.

Для выделения DNA (дезоксирибонуклеиновая кислота) во всех исследованиях использовался «классический» фенол-хлороформный метод. Принцип метода заключался в разделении фаз раствора DNA и фенол-хлороформной смеси и удалении вместе с фенольной и хлороформными фазами белков и полисахаридов, который обеспечивал большой выход DNA. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами в формате реального времени позволяла эффективно и качественно определять мутацию в геномных DNA у обследуемых пациентов. При ПЦР-генотипировании полиморфизма A82G гена MMP-12 могут выявляться следующие

генотипы: A/A (гомозигота по первой аллели), A/G (гетерозигота), G/G (гомозигота по второй аллели), а полиморфизма C634G гена VEGF-A генотипы: C/C (гомозигота по первой аллели), C/G (гетерозигота), G/G (гомозигота по второй аллели).

Результаты исследования

При ПЦР-генотипировании полиморфизма A82G гена MMP-12 нами выявлены следующие генотипы: A/A (гомозигота по первой аллели), A/G (гетерозигота). При оценке методом цветного доплеровского картирования магистральных вен оценивалось состояние клапанного аппарата глубоких и поверхностных вен, стенок венозных сосудов и окружающих их мягких тканей поражённой конечности. В результате ЦДК было установлено, что у пациентов, имеющих ген MMP-12 в гетерозиготном варианте, как I, так и II группы, присутствовала дилатация берцовых вен или подколенной вены (диаметр сосудов $6,4 \pm 0,3$ мм и $10,7 \pm 0,24$ мм соответственно) с клапанной недостаточностью подколенной вены и патологическим рефлюксом с замедлением венозной эвакуации.

Установлено, что у пациентов I группы, с рецидивом варикозной болезни, ген MMP-12 встречался в 80 % случаев (A/A, A/G вариации), тогда как во II группе – только в 33,3 % наблюдений в аналогичных вариациях. Критерий Пирсона $\chi^2 = 10,4$ (критическое значение – 6,63 при $p < 0,01$). Коэффициент корреляции Спирмена – 1,0 (критическое значение 0,398 при $p < 0,05$), используемый для определения зависимости ВБНК с частотой возникновения мутаций в гене MMP, – 12 (табл. 2).

При ПЦР-генотипировании полиморфизма C634G гена VEGF-A нами получены генотипы: C/C (гомозигота по первой аллели), C/G (гетерозигота). Генотип G/G у обследуемых пациентов обнаружен не был. Частота генотипов C/C и C/G у всех пациентов, вошедших во второе исследование составила 70,45 % и 29,55 % соответственно. В I группе пациентов, с рецидивом варикозной болезни, C/C и C/G составила 80 % и 20 % соответственно, а во II группе, с первично выявленным заболеванием, – 69,3 % и 30,7 %. Частота аллеля C соответствовала 85,23 %, а аллеля G – 14,77 %. С нашей точки зрения, полученные результаты подтверждают, что существует корреляция между группами пациентов с генотипом C/C и C/G – коэффициент корреляции Пирсона $\chi^2 = 0,861$ ($p < 0,08$) (табл. 2). Также были выявлена корреляция по клиническим классам C2-C6 ВБНК между I и II группами пациентов с C/C генотипом (коэффициент Пирсона $\chi^2 = 0,799$, $p < 0,11$) и корреляция между I и II группами пациентов с C/G генотипом (коэффициент Пирсона $\chi^2 = 0,604$, $p < 0,28$). Получена статистически значимая корреляция (коэффициент Пирсона $\chi^2 = 0,917$, при $p < 0,01$) в зависимости от длительности заболевания ВБНК между группами пациентов с генотипом C/C и C/G.

Таблица 1. Описательная характеристика пациентов (n = 119) с варикозной болезнью нижних конечностей
Table 1. Descriptive characteristics of patients (n = 119) with varicose veins of the lower extremities

Переменная	Значения переменной	
	Первое исследование	Второе исследование
Возраст (годы)	43,7 ± 5,9	55,5 ± 2,7
Пол, н.д. (%)		
Мужчины	20 (26,7 %)	10 (22,7 %)
Женщины	55 (73,3 %)	34 (77,3 %)
Возраст начала ВБНК, n (%)		
младше 20 лет	19 (25,3 %)	12 (27,3 %)
21–30 лет	36 (48,0 %)	21 (47,7 %)
31–40 лет	13 (17,3 %)	8 (18,2 %)
41–50 лет	5 (6,7 %)	2 (4,5 %)
старше 50 лет	2 (2,7 %)	1 (2,3 %)
Семейный анамнез, n (%)		
Да	58 (77,3 %)	35 (79,5 %)
Нет	14 (18,7 %)	8 (18,2 %)
Н/Д	3 (4,0 %)	1 (2,3 %)
Класс CEAP, n (%)		
C2	23 (30,7 %)	12 (27,3 %)
C3	37 (49,3 %)	21 (47,7 %)
C4	11 (14,7 %)	6 (13,6 %)
C5	3 (4,0 %)	4 (9,1 %)
C6	1 (1,3 %)	1 (2,3 %)

Таблица 2. Полученные мутации генов у пациентов (n = 119) первого и второго исследований
Table 2. Obtained gene mutations in patients (n = 119) of the first and second studies

Пациенты	Мутация генов				Критерий Пирсона χ^2	Значимость признака
	Гомозиготная вариация		Гетерозиготная вариация			
	MMP 12 (A/A)	VEGF-A (C/C)	MMP12 (A/G)	VEGF-A (C/G)		
n = 22 (1 этап – 17; 2 этап – 5)	50 %	80 %	30 %	20 %	10,4	0,01
n = 97 (1 этап – 58; 2 этап – 39)	13,3 %	69,2 %	20 %	30,7 %	0,861	0,08

Обсуждение

Из-за высокой распространённости ХВН, резкого омоложения пациентов с рассматриваемой патологией и значительного количества послеоперационных рецидивов заболевания в настоящее время уделяется пристальное внимание изучению связи ВБНК с геномом. Это направление будет способствовать переходу к персонализированной (персонифицированной) медицине – совокупность методов профилактики любого патологического состояния, в частности ВБНК, диагностики и лечения, основанных на индивидуальных особенностях каждого пациента. Это быстро развивающаяся область здравоохранения, основанная на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания. Интегральная медицина, в первую очередь, включает разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и его мониторинг [25, 26]. Персонализированная медицина интегрирует генетическую и другую информацию о пациенте для предупреждения и лечения комплексных нарушений на основе наблюдений «от науки к клинике» [27]. Генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные, метагеномные маркеры, совокупность вариативных фенотипических признаков (как всего организма па-

циента, так его отдельных тканей и клеток) являются индивидуальными особенностями больного. Геномный предикторный подход позволит предупредить развитие патологии вместо диагностики уже выраженного заболевания.

Проанализировав полученные данные, выявлена статистически значимая взаимосвязь полиморфизма гена MMP-12 с частотой рецидива ВБНК. Согласно полученным результатам частота в популяции людей с гетерозиготной мутацией в гене MMP-12 статистически значимо выше. Это может свидетельствовать о менее благоприятном прогнозе. Необходимо отметить, что различные полиморфизмы гена MMP-12 могут использоваться в качестве раннего диагностического маркера патологических изменений в стенке венозного сосуда и ВКМ. Поэтому, имея для анализа эти диагностические данные и результаты клинического обследования пациента, можно выбрать более правильную тактику лечения ВБНК или рекомендовать постоянные профилактические мероприятия, предупреждающие её развитие.

Понимание молекулярной основы возникновения и развития ВБНК, MMP-индуцированных функциональных изменений венозной стенки при данной патологии, с нашей точки зрения, даст ценную информацию о механизмах, связанных с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний. Нами установлено, что корреляция между рецидивом ВБНК и его отсутствием в зависимости от клинического класса по CEAP для VEGF-A

статистически не значима. Корреляция по длительности заболевания ВБНК между пациентами с генотипом С/С и С/Г статистически значима. При более длительном течении ВБНК статистически значимо чаще происходят мутации в гене VEGF-A, отягощающее её течение.

Рецидив ВБНК является сложной задачей для врача и проблемой для пациента. Как показывает анализ литературных данных, внедрение в широкую клиническую практику разнообразных миниинвазивных, альтернативных классическому оперативному лечению, методов не привело к значимому снижению распространённости рецидива ВБНК. Поэтому необходим анализ и пересмотр

подходов к интерпретации и лечению, возникающих после их применения, рецидивов. Необходим переход к персонализированному подходу в лечении пациентов с ВБНК и особенно с проявлениями ХВН, что, несомненно, позволит улучшить результаты лечения этой патологии.

Заключение

Взаимосвязь полиморфизма гена MMP-12 с частотой рецидива ВБНК может служить предиктором развития патологических структурных изменений в стенке венозного сосуда и ВКМ, а мутация в гене VEGF-A возникает в основном при длительном анамнезе заболевания.

Литература [References]

- 1 Abou-ElWafa HS, El-Metwaly AAM, El-Gilany AH. Lower Limb Varicose Veins among Nurses: A Single Center Cross-Sectional Study in Mansoura, Egypt. *Indian J Occup Environ Med*. 2020 Sep-Dec;24(3):172-177. https://doi.org/10.4103/ijoem.IJOEM_264_19. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33746431; PMCID: PMC7962502.
- 2 Камаев А.А., Булатов В.Л., Вахра́тьян П.Е. и др. Варикозное расширение вен. *Флебология*. 2022;16(1):41-108. <https://doi.org/10.17116/flebo20221601141> [Kamaev A.A., Bulatov V.L., Vakhratyan P.E. and others. Varicose veins. *Phlebology*. 2022;16(1):41-108. <https://doi.org/10.17116/flebo20221601141> (In Russ)]
- 3 Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H [and al]. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 May;8(3):342-352. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.12.075>. Epub 2020 Feb 27. Erratum in: *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Jan;9(1):288. PMID: 32113854.
- 4 Yang GK, Parapini M, Gagnon J, Chen JC. Comparison of cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for the treatment of varicose veins. *Phlebology*. 2019 May;34(4):278-283. <https://doi.org/10.1177/0268355518794105>. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30114987.
- 5 Epstein D, Onida S, Bootun R, Ortega-Ortega M, Davies AH. Cost-Effectiveness of Current and Emerging Treatments of Varicose Veins. *Value Health*. 2018 Aug;21(8):911-920. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.012>. Epub 2018 Mar 15. PMID: 30098668.
- 6 Oliveira RA, Mazzucca ACP, Pachito DV, Riera R, Baptista-Silva JCDC. Evidence for varicose vein treatment: an overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J*. 2018 Jul-Aug;136(4):324-332. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0003240418>. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30020324; PMCID: PMC9881696.
- 7 Fukaya E, Flores AM, Lindholm D, Gustafsson S, Zanetti D, Ingelsson E, Leeper NJ. Clinical and Genetic Determinants of Varicose Veins. *Circulation*. 2018 Dec 18;138(25):2869-2880. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584>. PMID: 30566020; PMCID: PMC6400474.
- 8 Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Serraino GF, Mastroberto P, Bracale UM, Serra R. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 18;24(3):1928. <https://doi.org/10.3390/ijms24031928>. PMID: 36768250; PMCID: PMC9916309.
- 9 Aslam MR, Muhammad Asif H, Ahmad K, Jabbar S, Hayee A, Sagheer MS, Rehman JU, Khalid S, Hashmi AS, Rajpoot SR, Sharif A. Global impact and contributing factors in varicose vein disease development. *SAGE Open Med*. 2022 Aug 25;10:20503121221118992. <https://doi.org/10.1177/20503121221118992>. PMID: 36051783; PMCID: PMC9425889.
- 10 Bharath V, Kahn SR, Lazo-Langner A. Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease: a narrative and systematic review. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1242-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-558478>. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25006132.
- 11 Studennikova VV, Severgina LO, Dzyundzya AN, Korovin IA. Mekhanizmy razvitiia i osobennosti varikoznoi bolezni ven nizhnikh konechnostei v detskom i molodom vozraste [Lower extremity varicose veins in childhood and at a young age: Mechanism of development and specific features]. *Arkhi Patol*. 2017;79(4):56-60. Russian. <https://doi.org/10.17116/patol201779456-60>. PMID: 28792000.
- 12 Segiet O, Brzozowa M, Piecuch A, Dudek D, Reichman-Warmusz E, Wojnicz R. Biomolecular mechanisms in varicose veins development. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(2):377-384. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.10.009>
- 13 Pocock E, Alsaigh T, Mazor R, Schmid-Schönbein G. Cellular and molecular basis of venous insufficiency. *Vasc Cell*. 2014;6(1):24. <https://doi.org/10.1186/s13221-014-0024-5>
- 14 Yasim A, Kilinc M. Serum concentration of procoagulant, endothelial and oxidative stress markers in early primary varicose veins. *Phlebology*. 2008;23(1):15-20.
- 15 Kim I, Moon SO, Kim SH, Kim HJ, Koh YS, Koh GY. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001;276(10):7614-7620.
- 16 Chen Y, Peng W, Raffetto JD, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Remodeling of Lower Extremity Veins and Chronic Venous Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:267-299. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.003>. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28413031; PMCID: PMC5411014.
- 17 Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>. Epub 2017 Sep 19. PMID: 29310800; PMCID: PMC5765875.
- 18 Камаев А.А., Булатов В.Л., Вахра́тьян П.Е., Волков А.М., Волков А.С. и др. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен. *Флебология*. 2022;16(1):41–108. <https://doi.org/10.17116/flebo2022> [Kamaev A.A., Bulatov V.L., Vakhratyan P.E., Volkov A.M., Volkov A.S., etc. Clinical recommendations. Varicose veins. *Phlebology*. 2022;16(1):41–108. <https://doi.org/10.17116/flebo2022> (In Russ)]
- 19 Lim C, Gohel M, Shepherd A, Paleolog E, Davies A. Venous hypoxia: a poorly studied etiological factor of varicose veins. *J Vasc Res*. 2011;48(3):185-194. <https://doi.org/10.1159/000320624>.
- 20 Шадрина А. С., Сметанина М. А., Севостьянова К. С. и др. Выявление полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском варикозной болезни нижних конечностей у русских жителей Российской Федерации. *Флебология*. 2016;10(2):68-76. [Shadrina A. S., Smetanina M. A., Sevostyanova K. S. [et al.]. Identification of polymorphic gene variants associated with the risk of varicose veins of the lower extremities in Russian residents of the Russian Federation. *Phlebology*. 2016;10(2):68-76. (In Russ)]

- 21 Колобова О.И., Симонова О.Г., Лещенко В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе варикозной болезни. *Политравма*. 2015;1:36-41. [21 Kolobova O.I., Simonova O.G., Leshchenko V.A. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of varicose veins. *Polytrauma*. 2015;1:36-41. (In Russ)]
- 22 Шевела А.И., Новак Е.В., Серяпина Ю.В. и др. Полиморфные варианты генов матриксных металлопротеиназ и VEGF-предикторы варикозной болезни? *Фундаментальные исследования*. 2014;10-7:1399-1403. [Shevela A.I., Novak E.V., Seryapina Yu.V. et al. Polymorphic variants of matrix metalloproteinase genes and VEGF-predictors of varicose veins? *Fundamental research*. 2014;10-7:1399-1403. (In Russ)]
- 23 Яровенко Г.В., Фесюн А.В. Рецидив варикозной болезни нижних конечностей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018;11(3):183-185. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2018-11-3-183-185> [Yarovenko G.V., Fesyun A.V. Relapse of varicose veins of the lower extremities. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2018;11(3):183-185. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2018-11-3-183-185> (In Russ)]
- 24 Смирнов А.А., Куликов Л.К., Привалов Ю.А., Соботович В.Ф. Рецидив варикозного расширения вен нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2015;23(4):447-451. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.4.447> [Smirnov A.A., Kulikov L.K., Privalov Yu.A., Sobotov V.F. Relapse of varicose veins of the lower extremities. *Surgery news*. 2015;23(4):447-451. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.4.447> (In Russ)]
- 25 Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2011;12:217-44. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082410-101446>. PMID: 21721939.
- 26 Jain KK. From molecular diagnostics to personalized medicine. The IBC Workshop, London, UK, 1st May, 2002. *Expert Rev Mol Diagn*. 2002 Jul;2(4):299-301. <https://doi.org/10.1586/14737159.2.4.299>. PMID: 12138493.
- 27 Whitcomb DC. Going MAD: development of a "matrix academic division" to facilitate translating research to personalized medicine. *Acad Med*. 2011 Nov;86(11):1353-9. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3182303d7a>. PMID: 21952059; PMCID: PMC3210110.

Авторская справка

Яровенко Галина Викторовна

Д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии.
ORCID 0000-0002-5043-7193; SPIN-код: 6154-6168;
Web of Science: GXF-8219-2022; Yarovenko_galina@mail.ru
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста.

Каторкин Сергей Евгеньевич

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии.
ORCID 0000-0001-7473-6692; SPIN-код: 7259-3894; Web of Science: A-7606-2016
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, редактирование.

Комлева Ярослава Михайловна

Клинический ординатор.
ORCID 0000-0003-2916-3420; SPIN-код 6828-8665
Вклад автора: сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

Осадчая Полина Владиславовна

Клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии.
ORCID 0000-0002-9804-9026; SPIN-код: 5076-8378
Вклад автора: сбор и обработка материала.

Author's reference

Galina V. Yarovenko

Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Hospital Surgery.
ORCID 0000-0002-5043-7193; SPIN code: 6154-6168;
Web of Science: GSF-8219-2022; Yarovenko_galina@mail.ru
Author's contribution: research concept and design, statistical processing, writing the text.

Sergey E. Katorkin

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery.
ORCID 0000-0001-7473-6692; SPIN code: 7259-3894; Web of Science: A-7606-2016
Author's contribution: research concept and design, editing.

Yaroslav M. Komleva

Clinical resident.
ORCID 0000-0003-2916-3420; SPIN code 6828-8665
Author's contribution: interpretation of data for the work, statistical processing, writing the text.

Polina V. Osadchaya

Clinical resident of the Department of Hospital Therapy with a course of transfusiology.
ORCID 0000-0002-9804-9026; SPIN code: 5076-8378
Author's contribution: interpretation of data for the work.

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.4>

REVIEW ARTICLE

УДК 616.72-001.52-089.844

НАПРАВЛЕНИЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.В. Шабунин^{1, 2}, С.Э. Аракелов^{3, 4}, В.Э. Дубров⁵, Р.Ю. Маер^{1, 7}, В.Н. Оболенский^{3, 6},
О.Д. Подкосов¹, П.Ш. Леваль³, Н.А. Набатчиков¹

¹Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Россия, 125284

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, Россия, 125993

³Городская клиническая больница №13, ул. Велозаводская, д. 1/1, Москва, Россия, 115280

⁴Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия, 117198

⁵Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, Москва, Россия, 119991

⁶Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова д. 1, Москва, Россия, 117997

⁷Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента,
ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, Москва, Россия, 115088

Резюме. Введение. В мировой ортопедической практике все чаще уделяется внимание оперативным вмешательствам, способствующим улучшить качество жизни пациента. Одним из таких вмешательств является эндопротезирование сустава. Самая частая причина для проведения данной операции – остеоартроз. Известно, что коксартроз и гонартроз имеют высокую заболеваемость в мире, и динамически отмечается рост количества данных патологий. Однако за всеми плюсами эндопротезирования стоит самое грозное осложнение данной операции – перипротезная инфекция, которое может иметь фатальные последствия для пациента. Согласно мнению отечественных и зарубежных специалистов, для успешного лечения пациентов с данными осложнениями необходимо вмешательство со стороны специалистов узкого профиля в сочетании с мультидисциплинарным подходом, однако маршрутизация пациентов остаётся по сей день нерешённой проблемой. **Цель работы:** предложить модель маршрутизации пациентов с перипротезной инфекцией в г. Москве. **Результаты.** В результате проведённой работы выяснено, что основная проблема маршрутизации пациентов с перипротезной инфекцией в г. Москве заключается в стадии и сроках заболевания. Зачастую пациент с поздней перипротезной инфекцией госпитализируется в стационар города, в котором есть отделение гнойной хирургии, однако специалисты отделения не располагают необходимым оборудованием и навыками для обеспечения эффективной и квалифицированной помощи, в результате чего пациент теряет время, которое можно было бы потратить более рационально. **Заключение.** Для более эффективной маршрутизации пациентов с перипротезной инфекцией в г. Москве необходимо создание специализированных центров компетенции по лечению перипротезной инфекции на поздних стадиях. В случаях ранней перипротезной инфекции, пациенту возможно выполнение санитизирующего оперативного вмешательства в условиях отделения гнойной хирургии любого стационара г. Москвы.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, остеоартроз, эндопротезирование коленного сустава, эндопротезирование тазобедренного сустава.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шабунин А.В., Аракелов С.Э., Дубров В.Э., Маер Р.Ю., Оболенский В.Н., Подкосов О.Д., Леваль П.Ш., Набатчиков Н.А. Направления повышения эффективности лечения перипротезной инфекции. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):63–67. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.4>

THE DIRECTION OF INCREASING EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF PERIPROSTHETIC JOINT INFECTION

A.V. Shabunin^{1,2}, S.E. Arakelov^{3,4}, V.E. Dubrov⁵, R.Yu. Maer^{1,7}, V.N. Obolenskiy^{3,6},
O.D. Podkosov¹, P.Sh. Leval³, N.A. Nabatchikov¹

¹Botkin City Clinical Hospital, 2nd Botkin Ave., 5, Moscow, 125284, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 Barrikadnaya str., p. 1, Moscow, 125993, Russia

³City Clinical Hospital No. 13, Velozavodskaya str., 1/1, Moscow, 115280, Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

⁵Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia

⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova Str., Moscow, Russia, 117997

⁷Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, 9 Ball Bearing Str., Moscow, 115088, Russia

Abstract. Introduction: in the world orthopaedic practice, attention is increasingly paid to surgical interventions that improve the patient's quality of life. One of these interventions is joint arthroplasty. The most common reason for this operation is osteoarthritis. It is known that coxarthrosis and gonarthrosis have a high incidence in the world and there is a dynamic increase in the amount data pathologies. However, behind all the advantages of joint arthroplasty here is most formidable complication – periprosthetic infection, which can be fatal for the patient. According to opinion of domestic and foreign experts, for a successful treatment of patients with this complication, intervention is needed by specialists of a narrow profile in combination with a multidisciplinary approach, however patient routing an unresolved problem to this day. *The purpose of the work:* to propose a model for routing patients with periprosthetic joint infection in Moscow. **Results.** As a result of the work carried out it was found that the main problem of routing patients with periprosthetic joint infection in Moscow is the stage and timing of the disease. Often the patient with lat periprosthetic infection is hospitalized in a hospital in a city that has a department of purulent surgery, but the specialists of the department have not the necessary equipment and skills to provide effective and qualified care as a result of which patient wastes time that could be spent more rationally. **Conclusion.** For more efficient routing of patients with periprosthetic joint infection in Moscow it is necessary to create specialized centres for the treatment of advanced periprosthetic infection. In cases of early periprosthetic infection the patient can undergo sanitizing surgical mixing in the conditions of the department of purulent surgery of any hospital in Moscow.

Key words: periprosthetic joint infection, osteoarthritis, total hip arthroplasty, total knee arthroplasty

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Shabunin A.V., Arakelov S.E., Dubrov V.E., Maer R.Yu., Obolenskiy V.N., Podkosov O.D., Leval P.Sh., Nabatchikov N.A. The direction of increasing effectiveness of the treatment of periprosthetic joint infection. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):63–67. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.4>

Введение

Одним из наиболее распространённых заболеваний в мире является остеоартроз. В Европейском Союзе в пяти развитых странах (Германия, Италия, Франция, Великобритания, Испания) зарегистрирован 81 млн больных и более 380 млн больных в Бразилии, России, Индии и Китае. В России к 2020 году выявлено около 4,2 млн человек старше 18 лет (13 % населения), страдающих коксартрозом и гонартрозом (3,78 тыс. на 100 тыс. населения). За 10 лет (2010–2020 гг.) количество людей с данной патологией увеличилось в 2,5 раза [1–4].

Эндопротезирование крупных суставов на сегодняшний день – рутинное оперативное вмешательство во всём мире. Однако наиболее частым осложнением и основной проблемой эндопротезирования суставов является перипротезная инфекция (ППИ) [5, 6], «инфекции после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава являются разрушительным осложнением со значительными последствиями как для пациентов, так и для системы здравоохранения» [7–9]. Развитие инфекционного процесса может реализоваться в сепсис, а удаление инфицированного эндопротеза приводит к потере функции и значительному снижению качества жизни [10]. ППИ может быть разрушительной, при этом смертность пациентов выше, чем при многих распространённых формах рака; 5-летняя выживаемость после двухэтапных ревизий – 25–33 % [11–13].

Сегодня в мире проводится более 2 млн операций эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов; к 2030 году прогнозируется более 3,5 млн таких вмешательств.

В России за 2018 год было проведено 116 597 первичных эндопротезирований тазобедренных и коленных суставов, а за 2019 год – уже 147 061 подобных вмешательств, из них 7 770 ревизионных артропластик; зафиксировано 4 282 случая перипротезной инфекции этих суставов (всего 6 606 случаев периимплантной инфекции ортопедического профиля) [14]. К 2030 году ожидается удвоение этих показателей.

Частота инфекционных осложнений области хирургического вмешательства с использованием имплантов составляет от 3 до 12 %, а инфекции области хирургического вмешательства после эндопротезирования крупных суставов – 2,5 %, причем при ревизионном протезировании риск перипротезной инфекции возрастает в 3,3 раза. Во всем мире растёт количество эндопротезирований суставов, ещё быстрее нарастает процент инфекционных осложнений таких операций [15–18].

Интересен анализ и прогноз группы авторов, сделанный в 2009 году, свидетельствующий об экспоненциальном росте количества больных с перипротезной инфекцией в США [19]:

Сустав	2001	2009	2020 (прогноз)
Тазобедренный	4 545	7 162	16 584
Коленный	7 113	14 802	48 971

Kuper M. и Rosenstein A. в 2009 году характеризовали затраты на лечение больных с перипротезной инфекцией как «ошеломляющие» [20], а Rezapoor M. и Parvizi J. прогнозировали, что в 2015 году в США экономические потери, связанные с перипротезной инфекцией, превысят 1 млрд долларов США [21].

В Российской Федерации, по данным опубликованного исследования, в 2021 г. средняя стоимость одноэтапной ревизии при ППИ обходилась примерно в 324 531 руб., а двухэтапной – в 683 328 руб. [14].

Частота инфекционных осложнений эндопротезирования в мире в среднем достигает 4,3 %: 0,2–2,2 % после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава и 7–15 % – после ревизионного. Глобально рост заболеваемости ППИ (в частности – в США в последнее десятилетие) эксперты связывают со старением населения и эпидемией ожирения в развитых странах [12, 14, 22, 23].

Часто методом выбора в лечении ППИ становится инвалидизирующая операция Girdlestone или даже ампутация и экзартикуляция конечности [12, 24].

Общепринятой классификацией является классификация D.T. Tsukayama и соавт. (1996 г.) [25]: I тип – ранняя послеоперационная инфекция, возникает в течение первого месяца после операции; II тип – поздняя хроническая перипротезная инфекция, развивается позже одного месяца, но в течение первого года после эндопротезирования, для неё характерно вялое течение; III тип – острая гематогенная инфекция, возникает через один год с момента вмешательства; IV тип – охватывает пациентов, у которых были выявлены положительные интраоперационные культуры во время операции по поводу асептической нестабильности.

Цель работы: предложить модель маршрутизации пациентов с перипротезной инфекцией в г. Москве, учитывая особенности заболевания и методы его лечения.

Перипротезная инфекция I типа характеризуется клинико-лабораторной картиной острого гнойно-воспалительного процесса в раннем послеоперационном периоде, характерными изменениями местного статуса, формированием незрелой бактериальной биопленки на протезе. На данном этапе эффективность радикальной санации, использование аппаратных методов лечения ран без удаления эндопротеза максимальна. При данном типе операции не требуются опыт и знания в ортопедической хирургии.

При поздней перипротезной инфекции (тип II–IV) подобное вмешательство неэффективно, так как воспалительный процесс в области эндопротезирования несёт в себе хронический характер, на протезе формируется зрелая плотная бактериальная биопленка, резистентная к антибактериальным препаратам, химическим и физическим методам воздействия. Соответственно, в данном случае санирующего вмешательства недостаточно и требуются радикальные действия в соответствии с протоколом двухэтапного ревизионного эндопротезирования, то есть удаление эндопротеза и установка артикулирующего импрегнированного антибиотиками спейсера. Данный тип операции может выполняться только специалистами, имеющими опыт в ортопедической хирургии.

По мнению ведущих специалистов-ортопедов мира, в лечении ППИ требуется, с одной стороны, узкая специализация, а с другой – мультидисциплинарный подход. Он должен начинаться ещё на диагностическом этапе, с включением подготовленных специалистов лучевой диагностики, микробиологов, специалистов по хирургическим инфекциям, узко специализированного травматолога-ортопеда, клинического фармаколога. В процессе лечения в шаговой доступности должны быть анестезиолог и реаниматолог, кардиолог, нефролог, эндокринолог, гематолог, т.к. значительная часть пациентов с ППИ с отягощённым коморбидным фоном. В уходе должны принимать участие физиотерапевты, инструкторы ЛФК, а подчас – и социальные работники. Доказано, что такой подход улучшает результаты и сокращает сроки лечения, снижает расходы стационара [11, 12, 26–35].

Организовать такой подход лучше всего в структуре крупной многопрофильной высокопоточковой больницы с полным набором специалистов и необходимого оборудования в виде изолированного центра, а пациенты с ППИ, госпитализированные в другие стационары, должны переводиться в подобные центры. Исключение составляют нестабильные пациенты с сепсисом и нарушениями жизненных функций, которые должны быть стабилизированы по месту первичной госпитализации, при непосредственном участии специалистов из специализированных высокопоточковых центров [12, 31, 32, 36].

Заключение

Анализируя литературные и статистические данные, можно сделать вывод о нарастании проблемы перипротезной инфекции как в мире, так и в нашей стране и городе. Организация оптимального междисциплинарного взаимодействия и роль правильной маршрутизации пациентов с перипротезной инфекцией несомненно важна. При ранних инфекционных осложнениях после эндопротезирования пациенту необходимо срочное оперативное лечение в условиях отделений гнойной хирургии больницы г. Москвы. Оперативное лечение пациентов с поздней перипротезной инфекцией должно осуществляться в специализированных высокопоточковых центрах компетенции по гнойной хирургии и остеологии. Также данная категория пациентов нуждается в организации профильных реабилитационных мероприятий и амбулаторного наблюдения.

Литература [References]

- 1 Vina E.R., Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):160–167.
- 2 Губин А.В., Хан Н.В., Рябых С.О., Овчинников Е.Н., Бурцев А.В., Ветрилэ М.С. и др. «ЗДТ» концепт как модель интеграции травматолого-ортопедической службы в приоритетные направления развития и национальные проекты Российской Федерации. *Гений ортопедии*. 2021;2:146–152. [Gubin A.V., Khan N.V., Ryabykh S.O., Ovchinnikov E.N., Burtsev A.V., Vetrile M.S. et al. "3DT" concept as a model of integration of traumatological and orthopedic service in priority areas of development and national projects of the Russian Federation. The genius of orthopedics. 2021;2:146–152. (In Russ)].
- 3 Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению в 2019 году. М.: Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2020:165. [Traumatism, orthopedic morbidity, the state of traumatological and orthopedic care to the population in 2019. Moscow: N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics. 2020:165. (In Russ)].
- 4 Материалы государственной статистической отчетности Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> [Materials of the state statistical reporting of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> (In Russ)].
- 5 Adeli B., Parvizi J. Strategies for the prevention of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Nov;94(11 Suppl A):42–46. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B11.30833>
- 6 Zmistowski B., Parvizi J. Identification and treatment of infected total hip arthroplasty. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Apr;10(4):509–518. <https://doi.org/10.1586/eri.12.19>
- 7 Aggarwal V.K., Rasouli M.R., Parvizi J. Periprosthetic joint infection: Current concept. *Indian J Orthop*. 2013 Jan;47(1):10–17. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.106884>
- 8 Sukeik M., Haddad F.S. Two-stage procedure in the treatment of late chronic hip infections – spacer implantation. *Int J Med Sci*. 2009;6(5):253–257.
- 9 Kuiper J.W., Willink R.T., Moojen D.J., van den Bekerom M.P., Colen S. Treatment of acute periprosthetic infections with prosthesis retention: Review of current concepts. *World J Orthop*. 2014 Nov 18;5(5):667–676. <https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i5.667>. eCollection 2014.
- 10 Shuman E.K., Urquhart A., Malani P.N. Management and prevention of prosthetic joint infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2012 Mar;26(1):29–39. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2011.09.011>
- 11 Yan C.H., Arciola C.R., Soriano A., Levin L.S., Bauer T.W., Parvizi J. Team Approach: The Management of Infection After Total Knee Replacement. *JBJS Rev*. 2018;6(4): e9. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.17.00058>
- 12 Yacovelli S., Parvizi J. Who Should Manage Periprosthetic Joint Infection? The Case for a Multidisciplinary Approach. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2019;25(4):28–32. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-28-32>
- 13 Morrison T.A., Figgie M., Miller A.O., Goodman S.M. Periprosthetic joint infection in patients with inflammatory joint disease: a review of risk factors and current approaches to diagnosis and management. *HSS J*. 2013 Jul;9(2):183–194. <https://doi.org/10.1007/s11420-013-9338-8> Epub 2013 Jul 3
- 14 Середа А.П., Кочиш А.А., Черный А.А., Антипов А.П., Алиев А.Г., Вебер Е.В. и др. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):84–93. [Sereda AP, Kochish AA, Cherny AA, et al. Epidemiology of hip and knee arthroplasty and periprosthetic infection in the Russian Federation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(3):84–93. (In Russ)].
- 15 Sankar S., Crudden J., Meisel H.J. Examining the in-vitro antimicrobial and in-vivo anti-biofilm efficacy of a PEEK-silver zeolite composite in tackling surgical site spine infections. *EBJIS* 2014; abstract F072, P.80.
- 16 Lindeque B., Hartman Z., Noshchenko A., Cruse M. Infection after primary total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2014 Apr;37(4):257–265.
- 17 Frank R.M., Cross M.B., Della Valle C.J. Periprosthetic joint infection: modern aspects of prevention, diagnosis, and treatment. *J Knee Surg*. 2015 Apr;28(2):105–112. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396015> Epub 2014 Nov 19.
- 18 Yin J.M., Liu Z.T., Zhao S.C., Guo Y.J. Diagnosis, management, and prevention of prosthetic joint infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013 Jun 1;18:1349–57.
- 19 Kurtz S.M., Ong K.L., Lau E., Bozic K.J., Berry D., Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *ClinOrthopRelat Res*. 2010 Jan;468(1):52–56. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1013-5> Epub 2009 Aug 8.
- 20 Kuper M., Rosenstein A. Infection prevention in total knee and total hip arthroplasties. *Am J Orthop (BelleMead NJ)*. 2008 Jan;37(1):E2–5.3.
- 21 Rezapoor M., Parvizi J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015 Mar 18. pii: S0883-5403(15)00207-7. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.02.044>. [Epub ahead of print]. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *ClinMicrobiol Rev*. 2014 Apr;27(2):302–45. <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-13>
- 22 Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю., Леженев А.Г. Осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2011;3:59–63. [Slobodskoy A.B., Osintsev E.Y., Lezhenev A.G. Complications after hip arthroplasty. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov*. 2011;3:59–63. (In Russ)]
- 23 Шералиев Т.У., Федоров Е.А., Гольник В.Н. Павлов Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава: особенности современной этиологии, проблемы и перспективы диагностики. Красноярск: Новосибирский научноисследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна. 2021:230. [Sheraliev T.U., Fedorov E.A., Golnik V.N. Pavlov Periprosthetic infection in hip replacement: features of modern etiology, problems and prospects of diagnosis. Krasnoyarsk: Novosibirsk Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya. L. Tsivyan. 2021:230. (In Russ)].
- 24 Хон В.Э., Загородний Н.В., Жадин А.В., Кузьменков К.А., Цискарашвили А.В. Роль операции Гирдлестоуна в лечении инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2013;3:25–30. [Khon V.E., Zagorodny N.V., Zhadan A.V., Kuzmenko K.A., Tsiskarashvili A.V. The role of Girdlestone surgery in the treatment of infectious complications after hip replacement. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov*. 2013;3:25–30. (In Russ)]
- 25 Tsukayama D.T., Estrada R., Gustilo R.B. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78:512–523.
- 26 Ntalos D., Berger-Groch J., Rohde H., Grossterlinden L.G., Both A., Luebke A. et al. Implementation of a multidisciplinary infections conference affects the treatment plan in prosthetic joint infections of the hip: a retrospective study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139(4):467–473. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3079-6>
- 27 Anderson M.B., Arciola C.R., Sarvanan S.A., Campoccia D., Certain L., Diaz-Ledezma C. et al. General Assembly, Treatment, Multidisciplinary Issues: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019;34(2S):S239–S243. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.075>
- 28 Dietz M.J., Springer B.D., Barnes P.D., Falciglia M., Friedrich A.D., Berendt A.R. et al. Best practices for centers of excellence in addressing periprosthetic joint infection. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23 Suppl:S12–7. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-14-00380>

- 29 Minassian A.M., Osmon D.R., Berendt A.R. Clinical guidelines in the management of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69 Suppl 1:i29–35. <https://doi.org/10.1093/jac/dku253>
- 30 Ibrahim M.S., Raja S., Khan M.A., Haddad F.S. A multidisciplinary team approach to two-stage revision for the infected hip replacement: a minimum five-year follow-up study. *Bone Joint J.* 2014;96-B(10):1312–318. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B10.32875>
- 31 Petretta R., Phillips J., Toms A. Management of acute periprosthetic joint infection of the knee – Algorithms for the on call surgeon. *Surgeon.* 2017;15(2):83–92. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2016.06.001>
- 32 Kheir M.M., Tan T.L., George J., Higuera C.A., Malten fort M.G., Parvizi J. Development and Evaluation of a Prognostic Calculator for the Surgical Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2018;33(9):2986–2992.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.04.034>
- 33 Jayakumar P., Moore M.L.G., Bozic K.J. Team Approach: A Multidisciplinary Approach to the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *JBJS Rev.* 2019;7(6):e10. <https://doi.org/10.2106/jbjs.rvw.18.00133.15>
- 34 Akgün D., Müller M., Perka C., Winkler T. High cure rate of periprosthetic hip joint infection with multidisciplinary team approach using standardized two-stage exchange. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):78. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1122-0.16>
- 35 Matar H.E., Stritch P., Emms N. Two-stage revisions of infected hip replacements: Subspecialisation and patient-reported outcome measures. *J Orthop.* 2019;16(2):179–181. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.02.011.17>
- 36 Parvizi J., Shohat N., Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2017;99-B(4_Supple_B):3-10. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.99b4.bjj-2016-1212.r1>

Авторская справка**Шабунин Алексей Васильевич**

Д-р мед. наук, профессор, академик РАН, главный внештатный специалист хирург и эндоскопист ДЗ г. Москвы, главный врач, заведующий кафедрой хирургии и эндоскопии.

ORCID 0000-0002-0522-0681

Вклад автора: разработка концепции и дизайна.

Аракелов Сергей Эрнестович

Д-р мед. наук, профессор, главный врач.

ORCID 0000-0003-3911-8543

Вклад автора: разработка концепции и дизайна.

Дубров Вадим Эрикович

Д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист травматолог-ортопед ДЗ г. Москвы, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и медицины катастроф.

ORCID 0000-0001-5407-0432

Вклад автора: разработка концепции и дизайна.

Маер Руслан Юрьевич

Канд. мед. наук, доцент, главный внештатный специалист гнойный хирург ДЗ г. Москвы.

ORCID 0000-0001-9727-2456

Вклад автора: разработка концепции и дизайна.

Оболенский Владимир Николаевич

Канд. мед. наук, заведующий отделением гнойной хирургии.

ORCID 0000-0003-1276-5484

Вклад автора: сбор и анализ информации.

Подкосов Олег Дмитриевич

Заведующий отделением гнойной хирургии с костной патологией № 21.

ORCID 0000-0001-8980-6083

Вклад автора: сбор и анализ информации.

Леваль Пулад Шах-Зарович

Врач-хирург отделения гнойной хирургии.

ORCID 0000-0003-2330-2039

Вклад автора: сбор и анализ информации.

Набатчиков Николай Алексеевич

Врач – травматолог–ортопед отделения гнойной хирургии с костной патологией № 21.

ORCID 0000-0003-0855-9100

Вклад автора: сбор и анализ информации.

Author's reference**Alexey V. Shabunin**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Chief freelance specialist surgeon and endoscopist of the Moscow Medical Center, Chief Physician, Head of the Department of Surgery and Endoscopy.

ORCID 0000-0002-0522-0681

Author's contribution: concept and design development.

Sergey E. Arakelov

Dr. Sci. (Med.), Professor, chief physician.

ORCID 0000-0003-3911-8543

Author's contribution: concept and design development.

Vadim E. Dubrov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief freelance specialist traumatologist-orthopedist of the Moscow Medical Center, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine.

ORCID 0000-0001-5407-0432

Author's contribution: concept and design development.

Ruslan Y. Maer

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, chief freelance specialist purulent surgeon of the Moscow Medical Center.

ORCID 0000-0001-9727-2456

Author's contribution: concept and design development.

Vladimir N. Obolenskiy

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Purulent Surgery.

ORCID 0000-0003-1276-5484

Author's contribution: collection and analysis of information.

Oleg D. Podkosov

Head of the Department of Purulent surgery with bone pathology No. 21.

ORCID 0000-0001-8980-6083

Author's contribution: collection and analysis of information.

Pulad Shakh-Zarovich Leval'

The surgeon of the purulent surgery department.

ORCID 0000-0003-2330-2039

Author's contribution: collection and analysis of information.

Nikolay A. Nabatchikov

Traumatologist–orthopedist of the department of purulent surgery with bone pathology No. 21.

ORCID 0000-0003-0855-9100

Author's contribution: collection and analysis of information.

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРЕХОДА СТРАТЕГИИ ОТ ГЛЮКОЗОЦЕНТРИЧНОСТИ К ОРГАНОПРОТЕКЦИИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

В.В. Смирнов¹, Ю.Б. Семенова^{1, 2}, А.Б. Шаповалова¹, Н.Н. Матвеева¹, В.А. Зубарев^{2, 3}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 194100

²Медико-санитарная часть № 70 – филиал СПб ГУП «Пассажиравтотранс», ул. Комсомола, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 195009

³Университет «Реавиз», ул. Калинина, д. 8, корп. 2А, Санкт-Петербург, Россия, 198099

Резюме. Актуальность. Ожирение, сахарный диабет 2-го типа и ассоциированные с этими состояниями сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из крупнейших всемирных проблем здравоохранения. По статистическим данным не менее 90 % пациентов с сахарным диабетом 2-го типа имеют ожирение или как минимум лишний вес (ИМТ > 25). Очень часто причиной летального исхода у этой когорты пациентов является развитие сердечно-сосудистой катастрофы. В настоящее время происходит постепенный отказ от исключительно глюкозоцентрической концепции терапии сахарного диабета 2-го типа в пользу органопротективной. В данной статье мы рассмотрели возможность применения различных групп инкретиномиметиков (ингибиторов ДПП-4 и агонистов ГПП-1) в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа в перименопаузе и сравнение их действия с традиционной терапией метформином. **Цель исследования:** оценить влияние неинсулиновых противодиабетических препаратов из класса инкретиномиметиков на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа в перименопаузе. **Объект и методы.** Проведено динамическое обследование трёх групп пациенток. Первая группа (n = 22) получала терапию агонистом ГПП-1 семаглутидом, вторая группа (n = 30) – терапию метформином и третья (n = 19) – ингибитором ДПП-4 линаглиптином. Всем пациенткам помимо общеклинического обследования, оценки динамики снижения массы тела и уровня инсулинорезистентности проводилось динамическое исследование уровней триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, а также маркеров общего воспаления – С-реактивного белка и интерлейкина-6. **Результаты.** Результаты исследования показали, что семаглутид и метформин одинаково эффективно снижали массу тела, но метформин и линаглиптин существенно не влияли на уровень атерогенных фракций липидограммы в отличие от семаглутида. Тем не менее, и семаглутид, и линаглиптин, и метформин снижали уровень маркеров общего воспаления. **Выводы.** Результаты исследования позволяют разглядеть определённый кардиопротективный потенциал не только у агонистов ГПП-1, но и у представителей класса ингибиторы ДПП-4, что требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, менопауза, инкретины, АГПП-1, ИДПП-4, инсулинорезистентность, триглицериды, ЛПНП, сердечно-сосудистые факторы риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Смирнов В.В., Семенова Ю.Б., Шаповалова А.Б., Матвеева Н.Н., Зубарев В.А. Возможности перехода стратегии от глюкозоцентричности к органопротекции при назначении антидиабетических препаратов у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа в перименопаузе. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):68–76. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.5>

POSSIBILITIES OF TRANSITION OF THE STRATEGY FROM GLUCOSE-CENTRICITY TO ORGANOPROTECTION WHEN PRESCRIBING ANTIDIABETIC DRUGS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE PERIMENAPAUSE

V.V. Smirnov¹, Yu.B. Semenova^{1,2}, A.B. Shapovalova¹, N.N. Matveeva¹, V.A. Zubarev^{2,3}

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia

²Medical and sanitary unit No. 70 – branch of the St. Petersburg State Unitary Enterprise "Passagiravtotrans", 12 Komsomol str., St. Petersburg, 195009, Russia

³Universitet "Reaviz", 8, building 2A Kalinina str., St. Petersburg, 198099, Russia

Abstract. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases associated with these conditions remain one of the largest global health problems. According to statistics, at least 90 % of patients with type 2 diabetes mellitus are obese or at least overweight (BMI > 25). Very often, the cause of death in this cohort of patients is the development of a cardiovascular catastrophe. Currently, there is a gradual rejection of the exclusively glucose-centric concept of type 2 diabetes mellitus therapy in favor of an organoprotective one. In this article, we examined the possibility of using various groups of incretinomimetics (DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists) in the primary prevention of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus in perimenopause, and comparing their effects with traditional metformin therapy. *The aim of the study* was to evaluate the effect of non – insulin antidiabetic drugs from the class of incretinomimetics on risk factors for the development of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus in perimenopause. *Object and methods.* A dynamic examination of three groups of patients was carried out. The first group (n = 22) received therapy with the GLP-1 agonist semaglutide, the second group (n = 30) metformin therapy and the third (n = 19) with the DPP-4 inhibitor linagliptin. All patients, in addition to general clinical examination, assessment of the dynamics of weight loss and insulin resistance, underwent a dynamic study of triglyceride levels, low – density lipoprotein cholesterol, as well as markers of general inflammation – C-reactive protein and interleukin-6. *Results.* The results of the study showed that semaglutide and metformin were equally effective in reducing body weight, but metformin and linagliptin did not significantly affect the level of atherogenic fractions of the lipidogram, unlike semaglutide. Nevertheless, both semaglutide, linagliptin, and metformin reduced the level of markers of general inflammation. *Conclusions.* The results of the study allow us to discern a certain cardioprotective potential not only in agonists of GLP-1, but also in representatives of the class of DPP-4 inhibitors, which requires further research.

Key words: diabetes mellitus type 2, obesity, menopause, incretins, AGLP-1, IDPP-4, insulinresistance, triglycerides, LDL, cardiovascular risk factors.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Smirnov V.V., Semenova Yu.B., Shapovalova A.B., Matveeva N.N., Zubarev V.A. Possibilities of transition of the strategy from glucose-centricity to organoprotection when prescribing antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus in the perimenapause. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):68–76. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.5>

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа остаётся одной из крупнейших всемирных проблем как эндокринологии, так и кардиологии. Эта болезнь становится лишь тяжелее, моложе и активно распространяется по всему миру. Около 90 % людей с сахарным диабетом 2-го типа имеют ожирение или как минимум избыточную массу тела (ИМТ > 25), а ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности данных пациентов [1–3]. В патогенезе метаболического синдрома и ассоциированного с ним ожирения, а также нарушений углеводного обмена значительную роль может играть хроническое системное воспаление и оксидативный стресс, опосредуемый патофизиологическими механизмами, ведущими к развитию инсулино- и лептинорезистентности. Многочисленные исследования последних лет, посвящённые изучению метаболического менопаузального синдрома у женщин, показывают значительное снижение уровня адипонектина, который обладает противовоспалительными свойствами и достоверное, коррелирующее со степенью инсулинорезистентности, повышение уровня адипокинов, которое, в свою очередь, приводит к выраженному повышению уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (TNF-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерферон-γ и т.д.

[2, 4]. Моноциты и другие лейкоциты, а также тканевые макрофаги в ответ на повышение уровней гликемии и липидов активируют синтез провоспалительных цитокинов [5]. Стоит отметить и изменения в лептин-грелиновой системе, повышенный уровень лептина, наблюдаемый при метаболическом синдроме, также вносит значительный вклад в изменение активности иммунной системы. Лептин является одним из адипокинов, секретируемых преимущественно подкожной жировой тканью. Обладая множеством функций, лептин, в том числе, увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов (TNF-α, ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8) [6]. Многочисленные исследования последнего времени показали, что лечение сахарного диабета 2-го типа требует изменения стратегии – отказа от глюкозоцентричной концепции в пользу органопротективного подхода. В последние годы появились новые группы препаратов, такие как ингибиторы натрий зависимого ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), инкретиномиметики, в первую очередь агонисты ГПП-1 (аГПП-1), предоставляющие возможность улучшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов, что стало основанием к разработке принципиально новых подходов к терапии СД 2-го типа [7–11]. Неслучайно современные рекомендации ADA и EASD по лечению сахарного диабета 2-го типа предполагают обязательное

назначение препаратов из групп агПП-1 или иНГЛТ-2 в составе терапии у пациентов с очень высоким сосудистым риском, независимо от исходного уровня гликозилированного гемоглобина и индивидуальных целевых показателей гликемического контроля [1, 12, 13].

Традиционные представления о терапии сахарного диабета на фоне ожирения в контексте гиперинсулинемии и инсулинорезистентности подразумевали терапию метформином в качестве первой линии рекомендаций, что находило подтверждение в алгоритмах по терапии сахарного диабета 2-го типа, где метформин указывался как безусловный препарат выбора до 2018 года. Стоит заметить, что в отношении пациенток среднего возраста с высокой физической активностью метформин на фоне значительных физических нагрузок, таких как занятия спортом даже в рамках обычных фитнес программ, способен индуцировать повышение уровня лактата, а также в ряде случаев способствовать развитию остеопении, в особенности это актуально для пациенток в перименопаузе [14]. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что не менее 15 % пациентов, которым показана такая терапия, являются «плохими респондентами» бигуанидов в силу достаточно выраженных диспепсических расстройств. Стоит отметить также и относительно невысокие возможности препарата в снижении уровня гликозилированного гемоглобина. Безусловными преимуществами метформина являются невысокая стоимость лечения, существенные возможности в коррекции веса и доказанное снижение онкологического риска в первую очередь в отношении рака эндометрия и колоректального рака [1, 2, 14].

Исследования последних лет показали, что альтернативой здесь могут являться другие препараты – инкретиномиметики (ингибиторы ДПП-4 (идПП-4) и агПП-1). Кардиопротективные возможности агПП-1 заключаются в усилении экспрессии фосфорилированной протеинкиназы В в миокарде и снижении активности каспазы 3 типа. Активация рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) приводит к релаксации гладкомышечного слоя артерий и вазодилатации, повышает активность антиоксидантных ферментов и систем в клетках сосудистой стенки и почках, тормозит образование свободных кислородных радикалов, что, в свою очередь, приводит к торможению окислительного стресса и увеличению поглощения глюкозы миокардом [9, 15]. Кроме того, гипотензивное действие ГПП-1 частично осуществляется за счёт стимуляции секреции предсердного натрийуретического пептида (NaPro-BNP), что приводит к увеличению натрийуреза и, таким образом, снижению объёма циркулирующей крови (ОЦК) [12, 16]. Взаимодействие ГПП-1 и активации эндотелиальной NO-синтетазы также играет важное значение для регуляции активации и агрегации тромбоцитов, в которых происходит снижение продукции тромбоксана А₂, таким образом предотвращая развитие гиперкоагуляции [12].

Что касается непосредственно панкреатических эффектов ГПП-1, то в альфа-клетках поджелудочной железы снижается продукция глюкагона и, в результате, подавляется глюконеогенез и гликогенолиз в печени, что также способствует снижению уровня гиперинсулинемии.

Итогом является снижение инсулинорезистентности и значительное снижение массы тела [17, 18].

Исследование SCALE и ряд других исследований продемонстрировали, что ГПП-1 подавляет локальное воспаление в кишечнике, воздействуя на рецепторы в кишечных интраэпителиальных лимфоцитах, уменьшает воспаление в других периферических органах за счёт снижения массы тела, снижения гликемии, действуя на рецепторы ГПП-1. ГПП-1 уменьшает продукцию противовоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, TNF-α, ИЛ-6, ингибитора активатора плазминогена-1, внутриклеточной молекулы адгезии и т.д., что сопровождается снижением уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и других маркеров воспаления [1, 16, 19]. Справедливости ради стоит заметить, что вышеуказанные кардиопротективные эффекты по данным международных исследований доказаны для более современных представителей класса агПП-1, таких как лираглутид, семаглутид и дулаглутид. Более «древние» представители, такие как ликсенатид и эксенатид, не доказали значительного влияния на снижение сердечно-сосудистого риска, но, по крайней мере, продемонстрировали свою «кардиобезопасность» [19– 21]. Существенными недостатками агПП-1 является высокая стоимость лечения и побочные эффекты в виде замедления моторики кишечника с склонностью к формированию констипаций, риск развития холестаза и панкреонекроза. Некоторые исследования также показали повышение вероятности развития спорадического медулярного рака щитовидной железы. Что касается идПП-4, то на сегодняшний день, по данным международных исследований, пока не существует доказательной базы в отношении кардиопротективного эффекта у этой группы препаратов [6, 19, 22]. Разница в механизме действия между идПП-4 и агПП-1 заключается в том, что идПП-4 замедляют деградацию собственного ГПП-1, а прямые агПП-1 обладают непосредственно стимулирующим действием на рецепторы. Тем не менее, несмотря на кажущуюся общность механизмов действия, существует множество международных рандомизированных исследований, таких, например, как SUSTAIN 1-7, PIONER, LEADER, SCALE, REWIND и т.д., которые показали свою эффективность во вторичной и первичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [12, 13, 16]. Ещё раз напомним, что современные рекомендации ADA и EASD по лечению сахарного диабета 2-го типа предполагают обязательное назначение препаратов из групп агПП-1 или иНГЛТ-2 в составе терапии у пациентов с очень высоким сосудистым риском, независимо от исходного уровня гликозилированного гемоглобина и индивидуальных целевых показателей гликемического контроля [18, 23, 24].

Тем не менее, рассматривая механизм действия идПП-4, можно предположить определённые кардиопротективные возможности у этой группы с учётом общности механизмов действия с агПП-1. Кроме того, в экономическом аспекте у идПП-4 значительно ниже стоимость лечения, и можно отметить практически полное отсутствие побочных эффектов за исключением гипомоторной дискинезии кишечника, что позволяет рассматривать в том числе

и эту группу препаратов в качестве перспективной терапии первой линии сахарного диабета 2-го типа у достаточно широкой группы пациентов.

Цель исследования: оценить эффективность современных инкретиновых препаратов иДПП-4, аГПП-1, их воздействие на инсулинорезистентность и сердечно-сосудистые факторы риска в сравнении с традиционной терапией метформином, проанализировать возможность их применения в первичной профилактике ССЗ при сахарном диабете 2-го типа.

Объект и методы

В течение 3–6 месяцев в динамике обследованы три группы пациентов женского пола в перименопаузе, имеющих избыточную массу тела или ожирение 1 ст. (ИМТ 25–35) в возрасте от 45 до 60 лет с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа, не имеющих манифестных сердечно-сосудистых атеросклерозассоциированных заболеваний или риска тяжелой гипогликемии (целевой показатель гликемического контроля $HbA1C < 7,0 \%$). Оценивались следующие показатели: С-пептид, уровни базального инсулина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, динамика изменения ИМТ, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Исследование проходило на базе клиники МЭДИС. За время проведения исследования все пациентки в обследуемых группах достигли целевых значений $HbA1C \%$.

Первую группу ($n = 22$) составили пациентки, получающие терапию семаглутидом в дозе 14 мг/сутки; вторую группу ($n = 30$) – пациентки, получающие терапию метформином 3000 мг/сутки; третью группу ($n = 19$) составили пациентки, получающие терапию линаглиптином в дозе 5 мг/сутки.

Результаты

По результатам исследования у пациенток, получавших терапию семаглутидом, произошло значительное снижение уровней базального инсулина и С-пептида – с $13,03 \pm 1,4$ мкЕД/мл и $5,03 \pm 0,4$ нг/мл до $7,34 \pm 0,6$ мкЕД/мл и $3,82 \pm 0,4$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1, 2). Отмечено выраженное снижение уровней потенциально атерогенных фракций липидограммы, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов – с $5,08 \pm 0,4$ ммоль/л и $3,91 \pm 0,4$ ммоль/л до $2,82 \pm 0,4$ ммоль/л и $1,88 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,01$) (рис. 3). Семаглутид показал выраженное влияние на снижение индексов массы тела и инсулинорезистентности HOMA-IR с $32,28 \pm 0,4$ и $4,58 \pm 0,4$ до $26,48 \pm 0,2$ и $1,63 \pm 0,2$ соответственно ($p < 0,01$) (рис. 4).

Во второй группе у пациенток, получавших терапию метформином в максимально допустимой дозе, произошло не менее значимое снижение уровней инсулина и С-пептида – с $10,18 \pm 0,6$ мкЕД/мл и $4,99 \pm 0,5$ нг/мл до $6,83 \pm 1,0$ мкЕД/мл и $2,89 \pm 0,4$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1, 2). Также продемонстрирована эффективность в снижении массы тела и инсулинорезистентности – существенно снизились средние показатели ИМТ и HOMA-IR с $33,23 \pm 0,4$ и $4,11 \pm 0,3$ до $25,14 \pm 0,4$ и $2,01 \pm 0,2$ соответственно ($p < 0,01$) (рис. 4). Что же касается влияния на липидный обмен, то метформин продемонстрировал низкую эффективность. Уровни холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов изменились незначительно – с $4,78 \pm 0,3$ ммоль/л и $3,97 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,04 \pm 0,3$ ммоль/л и $3,22 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$) (рис. 3).

В третьей группе пациенток на фоне терапии линаглиптином средние уровни инсулина и С-пептида также достоверно понизились с $10,51 \pm 0,5$ мкЕД/мл и $4,13 \pm 0,5$ нг/мл до $8,56 \pm 0,6$ мкЕД/мл и $3,17 \pm 0,4$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1, 2). Также произошло достоверное снижение индекса HOMA-IR с $4,24 \pm 0,6$ до $1,9 \pm 0,3$. Средний же показатель ИМТ достоверно не изменился, хотя и показал тенденцию к снижению с $30,53 \pm 0,9$ до $28,39 \pm 0,6$ ($p > 0,05$) (рис. 4). Что касается влияния на липидный обмен, оно оказалось незначительным, уровни холестерина ЛПНП изначально $4,28 \pm 0,2$ и повторно $3,86 \pm 0,2$, триглицеридов – $2,7 \pm 0,4$ и $2,32 \pm 0,2$ соответственно ($p > 0,05$) (рис. 3).

Во второй части нашего исследования мы определяли в динамике уровни ИЛ-6 и СРБ с целью оценки влияния терапии инкретинами в сравнении с метформином на продукцию медиаторов системного воспаления.

В первой группе уровни СРБ и ИЛ-6 при первичном обследовании составили $4,48 \pm 0,3$ мг/л и $3,91 \pm 0,3$ пг/мл, при повторном исследовании – $3,15 \pm 0,2$ мг/л и $1,88 \pm 0,1$ пг/мл соответственно ($p < 0,01$). Таким образом, при проведении терапии семаглутидом отмечается наиболее выраженное достоверное снижение уровня маркеров системного воспаления (рис. 5, 6).

Во второй группе отмечено менее значимое, но тоже достоверное снижение концентрации СРБ и ИЛ-6 с $5,45 \pm 0,4$ мг/л и $4,19 \pm 0,4$ пг/мл до $3,5 \pm 0,3$ мг/л и $3,41 \pm 0,2$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 5, 6).

У пациенток третьей группы мы также видим эффект от терапии в плане снижения маркеров воспаления несколько уступающий семаглутиду, но превосходящий эффект метформина, снижение уровня СРБ составило с $5,52 \pm 0,4$ до $4,14 \pm 0,2$ ($p < 0,03$), ИЛ-6 с $4,65 \pm 0,4$ до $2,94 \pm 0,2$ ($p < 0,02$) (рис. 5, 6).

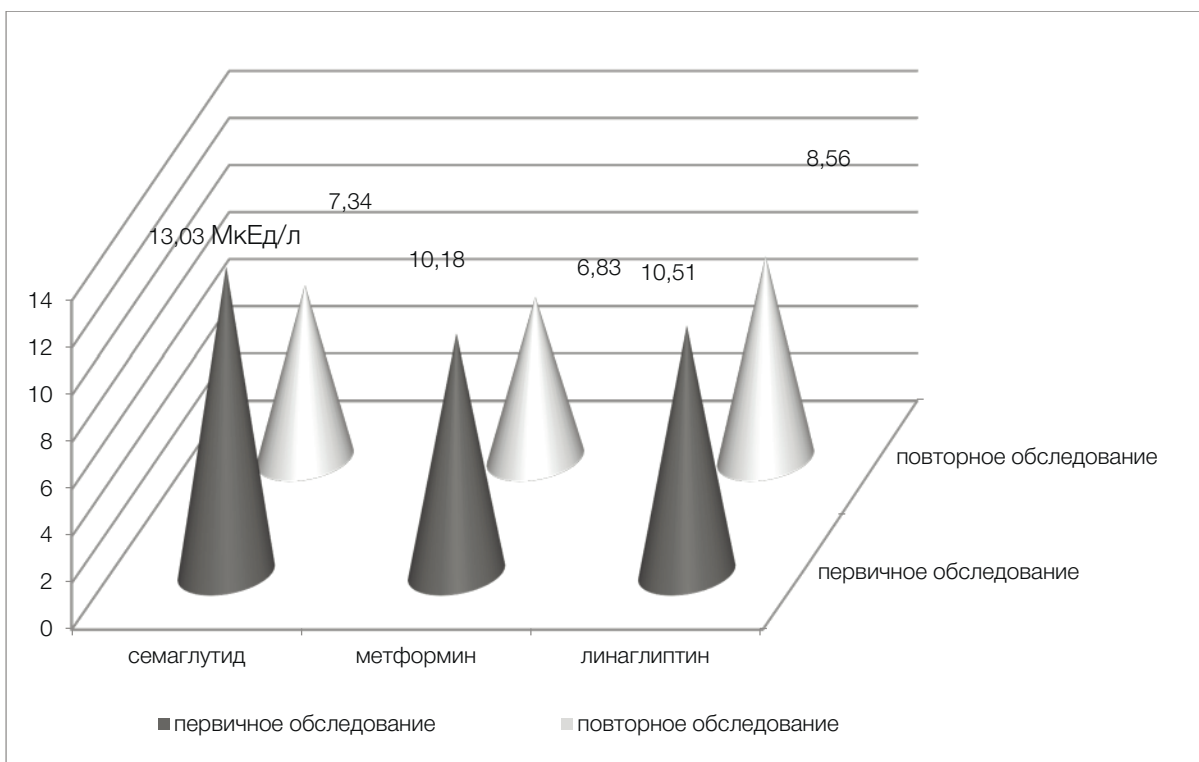


Рисунок 1. Снижение уровня базального инсулина в динамике у пациенток обследуемых групп ($p < 0,01$)

Figure 1. Decrease in basal insulin levels in dynamics in patients of the examined groups ($p < 0.01$)

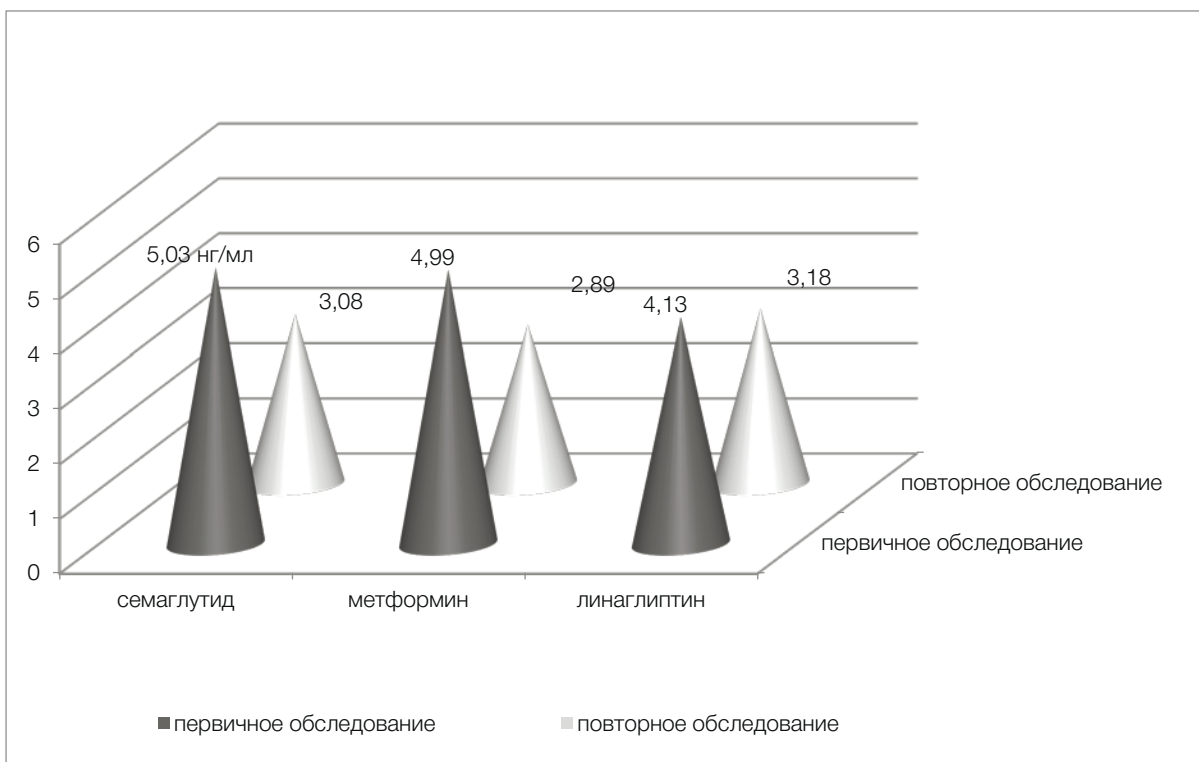


Рисунок 2. Снижение уровня С-пептида у пациенток обследуемых групп ($p < 0,01-0,5$)

Figure 2. Decrease in the level of C-peptide in patients of the examined groups ($p < 0.01-0.5$)

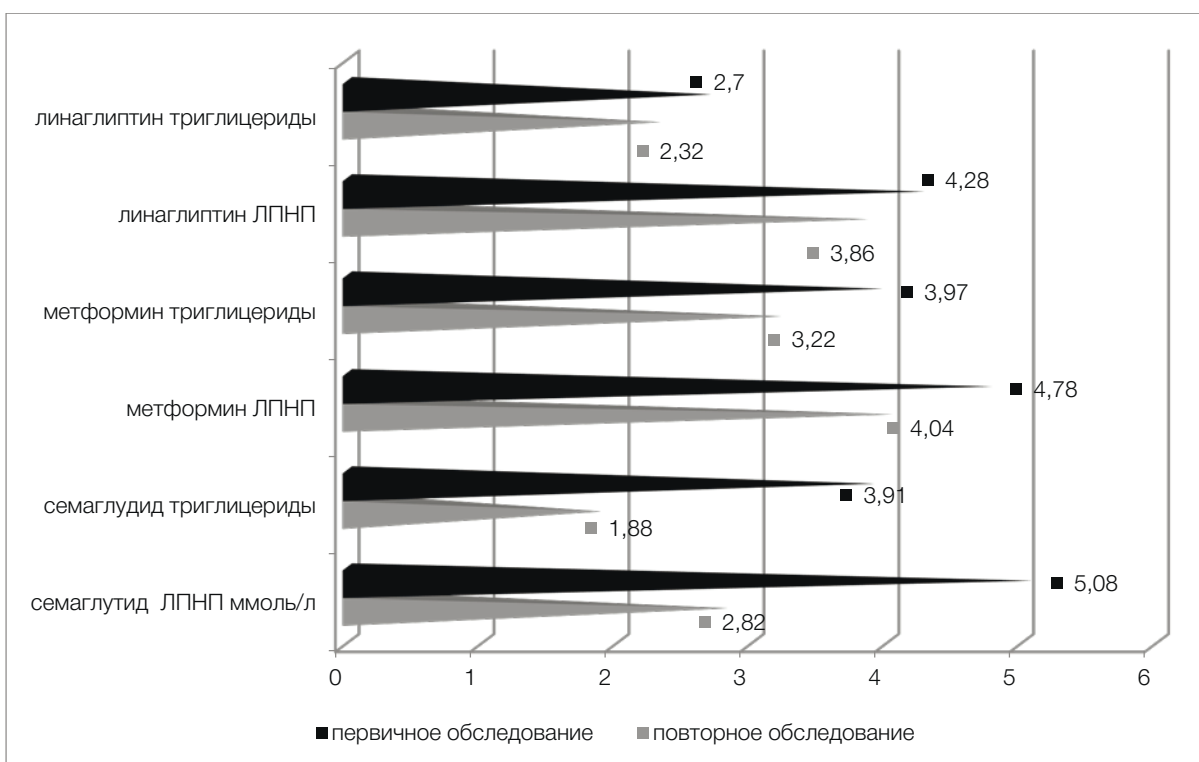


Рисунок 3. Динамика снижения уровней холестерина ЛПНП и триглицеридов на фоне терапии семаглютидом, метформином и линаглиптином у пациенток обследуемых групп

Figure 3. Dynamics of lowering LDL cholesterol and triglycerides levels during therapy with liraglutide, metformin and linagliptin in patients of the examined groups

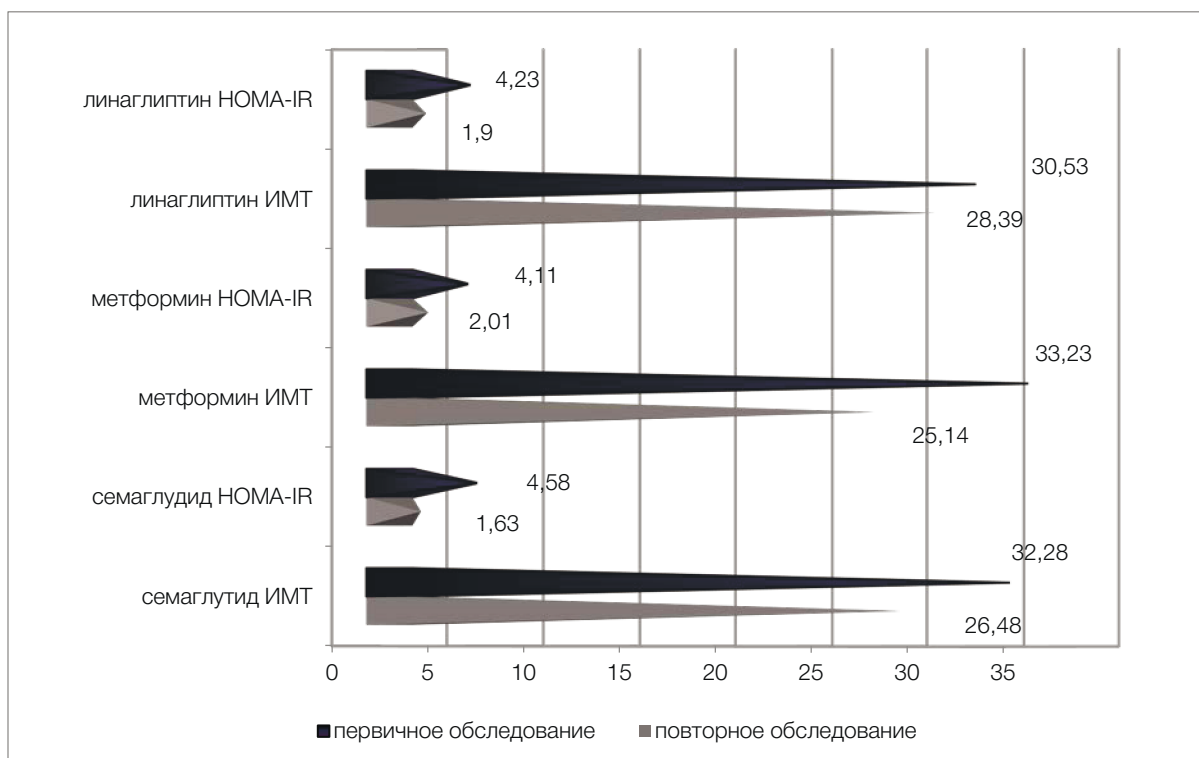


Рисунок 4. Динамика снижения индексов массы тела и инсулинорезистентности HOMA-IR на фоне терапии семаглютидом, метформином и линаглиптином

Figure 4. Dynamics of decrease in body mass indices and insulin resistance of HOMA-IR against the background of therapy with liraglutide, metformin and linagliptin

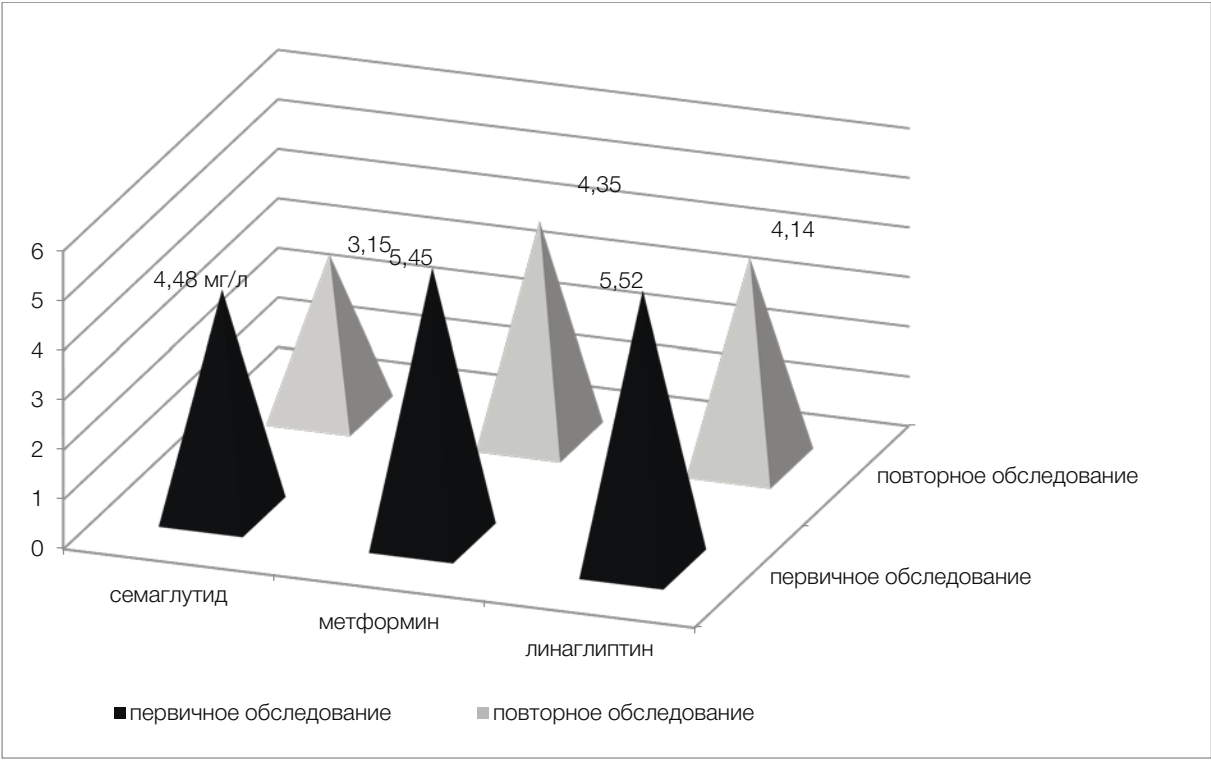


Рисунок 5. Снижение уровней СРБ в динамике в обследуемых группах
Figure 5. Decrease in CRP levels in dynamics in the surveyed groups

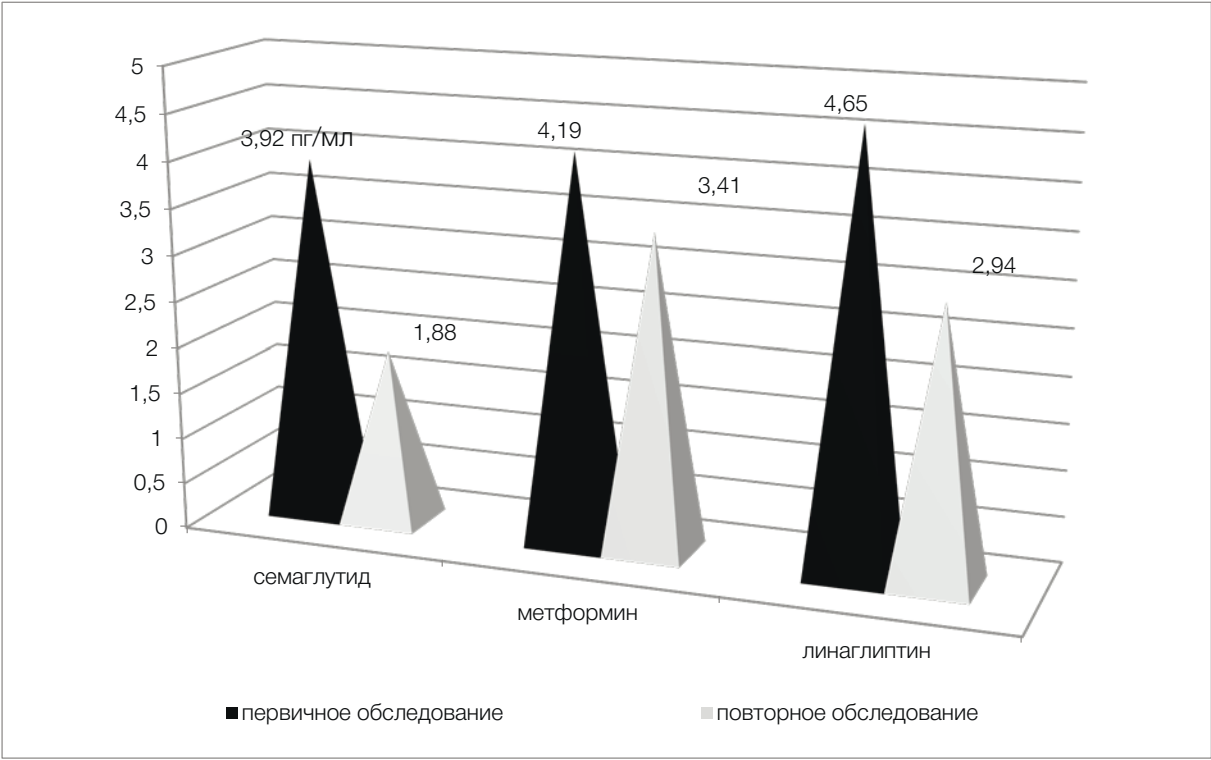


Рисунок 6. Динамика снижения уровня ИЛ-6 у пациенток обследуемых групп
Figure 6. Dynamics of IL-6 level decrease in patients of the examined groups

Выводы

Семаглутид ожидаемо показал максимальную эффективность в снижении массы тела, инсулинорезистентности, уровня атерогенных фракций липидограммы. Исследование подтвердило возможности класса агПП-1 в первичной профилактике атеросклерозассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

Метформин показал сопоставимую эффективность в снижении массы тела, что позволяет по-прежнему рассматривать его, наряду с семаглутидом, как эффективное и надёжное средство для снижения массы тела, но при этом метформин, в отличие от семаглутида, не влияет на снижение уровня атерогенных липидов. Тем не менее, за счёт снижения инсулинорезистентности отмечается снижение маркеров системного воспаления, что позволяет

рассматривать терапию метформином, по крайней мере, как коррекцию модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска.

Линаглиптин показал не меньшую эффективность в снижении уровня гликемии, чем семаглутид и метформин, но практически не влиял на снижение массы тела и уровень атерогенных фракций липидограммы. Тем не менее, терапия линаглиптином приводила к значительному снижению индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и уровней маркеров системного воспаления, более выраженному, чем у метформина, и лишь немного уступающему семаглутиду. Проведённое исследование позволяет рассматривать определённый потенциал в снижении сердечно-сосудистого риска не только у агПП-1, но и у иДПП-4 за счёт снижения оксидативного стресса.

Литература [References]

- Муравицкая М.Н., Зуйкова А.А., Ханина Е.А., Добрынина И.С., Бакутина Ю.Ю. Анализ коморбидной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2022;21(3):163–168. [Muravitskaya M.N., Zuykova A.A., Khanina E.A., Dobrynina I.S., Bakutina Analysis.comorbid. pathologies in patients with type 2 diabetes mellitus. *System analysis and management in biomedical systems*. 2022;21(3):163–168. (In Russ)].
- Пьяных О.П., Гусенбекова Д.Б., Аметов А.С., Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем и ранними нарушениями углеводного обмена. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(2):40–48. [Pyanykh O.P., Gusenbekova D.B., Ametov A.S., Advantages of long-term management of metabolic health and early disorders of carbohydrate metabolism. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2020;9(2):40–48. (In Russ)].
- Chou C.Y., Chang Y.T., Yang J.Y., Lee., et al. Effect of long-term incretin-based therapies on ischemic heart diseases in patient with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017;7(1):15795
- Прохорова Я.Д., Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Депрескрайбинг противодиабетических препаратов у лиц среднего и пожилого возраста. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(3):108–110. [Prokhorova Ya.D., Demidova T.Yu., Gritskevich E.Yu. Deprescribing of antidiabetic drugs in middle-aged and elderly people. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2021;10(3):108–110. (In Russ)].
- Бабенко А.Ю., Федоров А.В., Матвеев Г.А., Алексеенко Т.И. Взаимосвязь экспрессии генов в жировой ткани с уровнем в циркуляции адипокинов, инкретинов и некоторых биомаркеров при ожирении. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2020;56(7):535. [Babenko A.Yu., Fedorov A.V., Matveev G.A., Alekseenko T.I. The relationship of gene expression in adipose tissue with the level in the circulation of adipokines, incretins and some biomarkers in obesity. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2020;56(7):535. (In Russ)].
- Демидова Т.Ю., Плахотня В.М. Предиабет, новая парадигма ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2021;14:124–132. [Demidova T.Yu., Plakhotnik V.M. Prediabetes, a new paradigm of early prevention of cardiovascular diseases. *Medical advice*. 2021;14:124–132. (In Russ)].
- Викулова О.К., Галстян Г.Р., Шестакова М.В. Анализ влияния агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор исследований и оценка целевой популяции по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2022;25(1):61–71. [Vikulova O.K., Galstyan G.R., Shestakova M.V. Analysis of the effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a review of studies and evaluation of the target population according to the data of the Diabetes Mellitus Register of the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2022;25(1):61–71. (In Russ)].
- Платонова А.А. Смирнов В.В. Матвеева Н.Н. Протекторная роль инкретинов в терапии сахарного диабета тип 2. *Перспективные исследования в психологии спорта здравоохранении: сборник избранных статей международной научной конференции*. МИПИ им. Ломоносова. 2022:34–38. [Platonova A.A. Smirnov V.V. Matveeva N.N. The protective role of incretins in the treatment of diabetes mellitus type 2. Promising research in psychology, sports and healthcare: a collection of selected articles of the International scientific conference. *MIPI named after Lomonosov*. 2022:34–38. (In Russ)].
- Спасов А.А., Чепляева Н.И. Потенциал фармакологической модуляции уровня и активности инкретинов при сахарном диабете типа 2. *Биомедицинская химия*. 2015;61(4):488–496. [Spasov A.A., Cheplyaeva N.I. The potential of pharmacological modulation of the level and activity of incretins in type 2 diabetes mellitus. *Biomedical chemistry*. 2015;61(4):488–496. (In Russ)].
- Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. *Сахарный диабет*. 2019;22(1):70–78. [Tsygankova O.V., Veretyuk V.V., Ametov A.S. Incretins today: multiple effects and therapeutic potential. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1):70–78. (In Russ)].
- Giorgino F., Leonardini A., Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1281(1):36–50.
- Аметов А.С., Кулиджанян Н.К. Инкретины в терапии больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечно-сосудистую безопасность. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;5:26–31. [Ametov A.S., Kulidzhanyan N.K. Incretins in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: focus on cardiovascular safety. *Effective pharmacotherapy*. 2013;5:26–31. (In Russ)].
- Анциферов М.Б., Зилов А.В., Котешкова О.М., Демидов Н.А. Практические аспекты применения семаглутида в реальной клинической практике. *Фарматека*. 2021;28(4):16–23. [Antsiferov M.B., Zilov A.V., Koteschkova O.M., Demidov N.A. Practical aspects of the use of semaglutin in real clinical practice. *Pharmateca*. 2021;28(4):16–23. (In Russ)].
- Зилов А.В. Метформин в лечении сахарного диабета типа 2. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;43:38–42. [Zilov A.V. Metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Effective pharmacotherapy*. 2015;43:38–42. (In Russ)].
- Knop F.K., Visboll T., Holst J.J. Incretin-based therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2009;10(1):46–55.
- Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности при сахарном диабете 2 типа. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(4):69–77. [Poteryaeva O.N., Usynin I.F. Dysfunctional high-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Problems of endocrinology*. 2022;68(4):69–77. (In Russ)].

- 17 Аметов А.С. Сахарный диабет: Нужны кардинальные перемены! *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(1):8–10. [Ametov A.S. Diabetes mellitus: Drastic changes are needed! *Endocrinology: news, opinions, training*. 2020;9(1):8–10. (In Russ)].
- 18 Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Карповская Е.Б., Матвеева Н.Н., Иванов В.С., Иванов С.Н., Худякова Н.В. Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности у спортсменок с синдромом поликистозных яичников. *Медицина: теория и практика*. 2022;7(2):23–28. [Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Karpovskaya E.B., Matveeva N.N., Ivanov V.S., Ivanov S.N., Khudyakova N.V. Topical issues of complex therapy of insulin resistance in athletes with polycystic ovary syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2022;7(2):23–28. (In Russ)].
- 19 Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Ураков А.Л. Глиптины в инкретин-направленной фармакотерапии сахарного диабета: возможности и персонализация. Нижний Новгород. 2019:112. [Zanozina O.B., Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V., Kurakov A.L. Gliptins in incretin-directed pharmacotherapy of diabetes mellitus opportunities and personalization. Nizhny Novgorod. 2019:112. (In Russ)].
- 20 Аметов А.С., Бращенко А.В. Роль и место инкретинов в достижении всестороннего гликемического контроля. *ПМЖ*. 2015;27:9–15. [Ametov A.S., Brashchenko A.V. The role and place of incretins in achieving comprehensive glycemic control. *PMJ*. 2015;27:9–15. (In Russ)].
- 21 Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зилов А.В. Результаты клинического исследования эффективности комбинации вилдаглиптин + метформин в реальной клинической практике в России (исследование Мастер). *Сахарный диабет*. 2020;23(6):514–522. [Demidov N.A., Antsiferov M.B., Zilov A.V. Results of a clinical study of the effectiveness of the combination of vildagliptin + metformin in real clinical practice in Russia (Master study). *Diabetes mellitus*. 2020;23(6):514–522. (In Russ)].
- 22 Аметов А.С., Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 в современной российской практике. *Медицинский совет*. 2020;7:14–18. [Ametov A.S., Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in modern Russian practice. *Medical advice*. 2020;7:14–18. (In Russ)].
- 23 Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Иванов В.С., Яворский Е.В., Бондарев С.А., Худякова Н.В., Попова В.В. Метаболизм костной ткани при яичниковой гиперандрогении у спортсменок молодого возраста с синдромом поликистозных яичников. *Медицина: теория и практика*. 2021;6(2):3–10. [Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Ivanov V.S., Yavorsky E.V., Bondarev S.A., Khudyakova N.V., Popova V.V. Bone metabolism in ovarian hyperandrogenism in young athletes with polycystic ovary syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2021;6(2):3–10. (In Russ)].
- 24 Cambell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action. *Cell. Metab.* 2013; 17(6):819–837.

Авторская справка

Смирнов Виктор Владимирович

Канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии.

ORCID 0000-0002-0253-4132; vs@tdom.biz

Вклад автора: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста.

Семенова Юлия Борисовна

Канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии.

ORCID 0000-0002-4397-7079

Вклад автора: анализ литературных данных, редактирование текста.

Шаповалова Анна Борисовна

Канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии.

ORCID 0000-0002-5157-9951

Вклад автора: анализ и интерпретация данных, написание текста.

Матвеева Надежда Николаевна

Ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии.

ORCID 0000-0002-0930-5260

Вклад автора: сбор и обработка материала.

Зубарев Вадим Александрович

Директор филиала, главный врач.

ORCID 0009-0006-5265-3830

Вклад автора: анализ и интерпретация данных.

Author's reference

Viktor V. Smirnov

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of endocrinology.

ORCID 0000-0002-0253-4132; vs@tdom.biz

Author's contribution: research concept and design, data analysis and interpretation, text writing.

Yulia B. Semenova

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of endocrinology.

ORCID 0000-0002-4397-7079

Author's contribution: analysis of literary data, text editing.

Anna B. Shapovalova

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of endocrinology.

ORCID 0000-0002-5157-9951

Author's contribution: data analysis and interpretation, text writing.

Nadezhda N. Matveeva

Assistant of the Department of Hospital Therapy with a course of endocrinology.

ORCID 0000-0002-0930-5260

Contribution of the author: collection and processing of the material.

Vadim A. Zubarev

Branch director, chief medical officer.

ORCID 0009-0006-5265-3830

Author's contribution: data analysis and interpretation.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.6>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.37-002

МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ПАПИЛЛОСФИНКТЕРОТОМИИ

Т.Р. Спиридонов, Е.Д. Новикова, Т.О. Ельцов

Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия, 426056

Резюме. Введение. Самое частое осложнение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) – острый панкреатит. Предполагают, что в основе этого осложнения лежит механическое, химическое, гидростатическое, ферментное и тепловое воздействия на протоки и паренхиму поджелудочной железы. По разным литературным данным, частота пост-ЭПСТ панкреатита (ПЭП) варьирует от 30 до 40 %, а летальность составляет 2–10 %. **Целью исследования** служило расширение информации об особенностях ранней диагностики и профилактики пост-ЭПСТ панкреатита на современном этапе. **Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели проанализированы 559 историй болезни пациентов с диагностированной желчнокаменной болезнью, 319 из которых проходили ЭПСТ. **Результаты.** В ходе исследования выявлено, что достоверными методами ранней диагностики считаем повышенный уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам – более 4,96 ($p = 0,001$), высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – более 250 МЕ/мл ($p = 0,01$), а также соотношение С-реактивного белка к альбуминам более 0,180 ($p = 0,001$). При этом косвенными диагностическими маркерами ПЭП являются биохимические признаки холестаза и цитолиза гепатоцитов, а также гипергликемия в сочетании с глюкозурией. Наиболее эффективной стратегией профилактики ПЭП считаем включение интраоперационных инъекций краёв папиллотомной раны эпинефрином в сочетании с последующим приемом соматостатина в комплексе с ректальным диклофенаком и внутривенной гидратацией реамберином. **Выводы.** Таким образом, можно сделать вывод, что несмотря на проводимые исследования и поиски эффективных алгоритмов профилактики и ранней диагностики ПЭП, их данные зачастую противоречат друг другу или просто не подтверждают свою эффективность. Проблема профилактики и диагностики ПЭП остаётся сложной и требует дальнейшего изучения. В современной литературе имеются расхождения, иногда существенные, что даёт основания для разработки и исследования новых методов ранней диагностики и профилактики.

Ключевые слова: эндоскопическая папиллосфинктеротомия, панкреатит, профилактика, диагностика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Спиридонов Т.Р., Новикова Е.Д., Ельцов Т.О. Методы ранней диагностики и фармакологической профилактики панкреатита после эндоскопической папиллосфинктеротомии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):77–80. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.6>

METHODS OF EARLY DIAGNOSIS AND PHARMACOLOGICAL PREVENTION OF PANCREATITIS AFTER ENDOSCOPIC PAPILLOSPHINCTEROTOMY

T.R. Spiridonov, E.D. Novikova, T.O. El'cov

Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov st., Izhevsk, 426056, Russia

Abstract. Introduction. The most frequent complication of endoscopic papillosphincterotomy (EPST) is acute pancreatitis. This complication is supposed to be based on mechanical, chemical, hydrostatic, enzymatic and thermal impact on pancreatic ducts and parenchyma. According to different literature data, the incidence of post-EPST pancreatitis (PEP) varies from 30 to 40 %, and the mortality rate is 2–10 %. **The aim** of the investigation was to expand information about peculiarities of early diagnostics and prevention of post-EST pancreatitis at the present stage. **Materials and methods.** To reach the set goal we analyzed 559 case histories of patients with diagnosed cholelithiasis, 319 of them underwent EPST. **Results.** During the study it was found out, that elevated neutrophils/lymphocytes ratio over 4,96 ($p = 0,001$), high LDH level over 250 IU/ml ($p = 0,01$), as well as C-reactive to albumin index over 0,180 ($p = 0,001$) are reliable markers of early diagnosis. Also, indirect diagnostic markers of PEEP are biochemical signs of cholestasis and cytolysis of hepatocytes, as well as hyperglycemia combined with glucosuria. We consider the inclusion of intraoperative injections of papillotomy wound margins with Epinephrine in combination with subsequent Somatostatin administration in combination with rectal Diclofenac and intravenous hydration with Reamberin to be the most effective strategy for PEP prevention. **Conclusions.** Thus, we can conclude that despite the ongoing research and the search for effective algorithms for the prevention and early diagnosis of PEP, their data often contradict each other or simply do not confirm their effectiveness. The problem of prevention and diagnosis of PEP remains complex and requires further study. There are discrepancies, sometimes significant ones, in the current literature, which provides grounds for the development and research of new methods of early diagnosis and prevention.

Key words: pancreatitis, papillosphincterotomy, prevention, diagnosis.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Spiridonov T.R., Novikova E.D., El'cov T.O. Methods of early diagnosis and pharmacological prevention of pancreatitis after endoscopic papillosphincterotomy. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):77–80. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.6>

Введение

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) является одной из самых сложных эндоскопических процедур [1]. Зарегистрированная частота специфических осложнений ЭПСТ составляет от 15 до 40 %, в зависимости от сложности процедуры, основного диагноза и сопутствующих заболеваний пациента [1, 2]. Острый панкреатит остаётся наиболее распространённым и серьёзным осложнением после ЭПСТ с частотой от 29,3 до 42,7 % среди всех осложнений в большинстве проспективных серий, что приводит к значительной заболеваемости и иногда смертности [3]. Пост-ЭПСТ панкреатит (ПЭП) определяется как острый панкреатит, развившийся *de novo* [4]. Механизмы, приводящие к ПЭП, сложны и не до конца изучены. Считается, что ПЭП не имеет единого патогенеза, а является многофакторным, включающим сочетание химических, гидростатических, ферментативных, механических, микробиологических и термических факторов [7, 8]. Таким образом, лечение данного заболевания остаётся сложной задачей.

Что касается диагностики ПЭП, то руководство ESGE 2020 года по нежелательным явлениям, связанным с ЭПСТ, определяет ПЭП как состояние, которое связано с новой или усиливающейся болью в животе в сочетании с повышением панкреатических ферментов, что продлевает плановую госпитализацию или требует госпитализации после ЭПСТ [9].

Однако дискомфорт в животе является обычным явлением после ЭПСТ, который также характерен для ПЭП и других внепанкреатических осложнений, например, для преходящего вздутия живота после процедуры, перфораций, холангита и неустранённой обструкции желчевыводящих путей. А повышение панкреатических ферментов, в свою очередь, характерно уже для выраженной стадии процесса, который зачастую уже необратим. Таким образом, дифференцировать клиническую картину панкреатита на ранних стадиях его развития остаётся сложной задачей. На сегодняшний день не существует установленного подхода к диагностике, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Основное внимание в данном исследовании уделяется текущим данным о потенциальных вариантах лабораторной диагностики пост-ЭПСТ панкреатита на ранних стадиях, а также стратегии его профилактики.

Цель исследования: расширение информации об особенностях ранней диагностики и профилактики пост-ЭПСТ панкреатита на современном этапе; оценка перспективы дальнейшего развития новых методов лечения данного заболевания.

Материалы и методы

В исследование было включено 559 историй болезни пациентов с диагнозами K80.4 – камни желчного протока с холециститом и K80.5 – камни желчного протока без холангита или холецистита, 319 из которых проходили эндоскопическую папиллосфинктеротомию на базе хирургического отделения БУЗ «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевска в период

с 2019 по 2022 год. Из них терапию по поводу панкреатических осложнений получали 285 (89,4 %) пациентов. Доля пациентов с острым пост-ЭПСТ панкреатитом составила 48,4 % (138 человек) и панкреонекрозом – 7,7 % (22 пациента). Также в ходе исследования был проведён анализ материалов 64 источников литературы за 2015–2022 гг., а также данные интернет-ресурсов (pubmed.gov, ncbi.nlm.nih.gov, nccn.org, scholar.google.com и др.), включая отечественные и зарубежные статьи. Освещены современные стандарты диагностики и профилактики пост-ЭПСТ панкреатита, а также представлены исследования, направленные на поиск новых эффективных методов раннего выявления и борьбы с представленной нозологией.

Результаты

В ходе работы было выявлено, что проведение инъекций с имбибицией краев папиллотомной раны эпинефрином снижала риск развития пост-ЭПСТ панкреатита (ПЭП), по сравнению с отсутствием лечения (5,8 % против 16,4 %; ОШ 0,62; 95 % ДИ 0,49–0,76), что делает его наиболее эффективным препаратом для монопрофилактики ПЭП.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) ингибируют несколько медиаторов воспалительного каскада, которые, как считается, играют роль в патогенезе острого панкреатита (т.е. простагландины и фосфолипаза A2) [10]. НПВС, принимаемые ректально, являются препаратами первой линии фармакологической профилактики, поскольку они приводят к снижению риска развития пост-ЭПСТ панкреатита [11]. Противопоказаниями к применению ректальных НПВС являются беременность на сроке более 30 недель, кожные заболевания в анамнезе, такие как синдром Стивена – Джонсона, или аллергия на НПВС [12–14]. При анализе, включавшем 254 пациента, которым проводилась ЭПСТ, у пациентов, получавших ректально НПВС с целью профилактики панкреатита, частота его развития после ЭПСТ была ниже по сравнению с отсутствием лечения (6,8 % против 12,9 %). Причем прием НПВС перед ЭПСТ был связан с более низким риском пост-ЭПСТ панкреатита. В исследовании, включавшем 126 пациентов, которым проводилась ЭПСТ, диклофенак назначался либо до операции в плановом порядке, либо после неё. Так, риск развития ПЭП был ниже при назначении НПВС до процедуры по сравнению с его назначением после (6 % против 22 %, ОШ 0,71; 95 % ДИ 0,44–0,825).

Эффективным, альтернативным эпинефрину, методом профилактики пост-ЭПСТ панкреатита являются антисекреторные препараты, однако возможные побочные эффекты, такие как повышение уровней печёночных ферментов, ограничивают их применение. Анализ данных 120 клинических случаев показал, что соматостатин, который по сравнению с октреотидом приводит к релаксации сфинктера Одди и снижению внутрипротокового давления, снизил риск развития ПЭП по сравнению с октреотидом (ОШ 0,47, 95 % ДИ 0,28–0,78). Причём соматостатин в сочетании с ректальными НПВС может принести больше пользы, чем монотерапия НПВС, на что указывают данные

историй болезни 68 пациентов, перенёсших ЭПСТ, которым были назначены суппозитории диклофенака вместе с соматостатином, при этом такая терапия привела к снижению риска развития ПЭП по сравнению с приёмом одного лишь диклофенака (9,3 % против 31,7 %; ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,38–0,81).

Также включение в терапию большого объёма (также называемого в некоторых исследованиях «агрессивным») внутривенной гидратации лактированным раствором Рингера было эффективно для снижения риска пост-ЭПСТ панкреатита. Однако применение этой стратегии ограничено, поскольку некоторые пациенты могут подвергаться повышенному риску перегрузки жидкостью (например, пациенты с заболеваниями сердца или почек). При анализе 147 историй болезни пациентов, перенёсших эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), внутривенная гидратация большого объема реамберином привела к резкому уменьшению выраженности эндогенной интоксикации и снижению риска развития пост-ЭПСТ панкреатита по сравнению с гидратацией лактатом Рингера стандартного объема (6,8 % против 32,9 %; ОШ 0,47; 95 % ДИ 0,52–0,87).

При анализе 135 историй болезни на предмет взаимодействия с другими лекарственными средствами было выявлено, что комплексная профилактика, включавшая интраоперационные инъекции эпинефрина в сочетании с ректальными НПВП, соматостатином и внутривенной гидратацией реамберином, являлась наиболее эффективной и приводила к снижению риска развития ПЭП по сравнению с монотерапией диклофенаком (9 % против 20,5 %; ОШ 0,52; 95 % ДИ 0,54–0,72).

Острое воспаление представляет собой как этиологический фактор в развитии ферментативного дисбаланса в поджелудочной железе, так и реактивный процесс на ЭПСТ. Однако прогностическая важность диагностики ПЭП методом определения индекса нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) применима к широкому спектру диагностики – от клинически ранних случаев до поздних, имеющих право только на радикальное хирургическое лечение. Параметры NLR были предложены в качестве маркеров воспалительных процессов в поджелудочной железе. Таким образом, при исследовании лабораторных данных 166 случаев заболевания ПЭП была обнаружена корреляция у пациентов, прошедших ЭПСТ, $NLR \geq 4,96$ ($p < 0,001$) с дальнейшим развитием панкреатита.

В то же время лактатдегидрогеназа (ЛДГ) является ключевым ферментом аэробного гликолиза, и в физиологических условиях его концентрация в сыворотке крови составляет

120–250 МЕ/мл и повышается у пациентов с опухолями, заболеваниями печени или кардиопатией. В исследовании, включающем 166 пациентов с развившимся пост-ЭПСТ панкреатитом, выведена корреляция между высоким уровнем ЛДГ (> 250 МЕ/мл) и объёмом очага воспаления, так как уровень ЛДГ служит косвенным маркером цитолиза, что напрямую связано со стадией панкреатита. Однако в 13 случаях корреляция отсутствовала. В 7 случаях высокий уровень ЛДГ был обнаружен при пост-ЭПСТ холангите. Таким образом, уровень ЛДГ положительно

коррелирует со стадией воспалительного процесса, что подтверждает пост-ЭПСТ панкреатит у пациентов с достоверностью данных 95 % ($p < 0,1$ %).

Также было выяснено, что в 129 случаях соотношение С-реактивного белка и альбумина (CRP/alb) коррелирует с развитием пост-ЭПСТ панкреатита, причём $CRP/alb > 0,180$ указывает на наличие изолированного очага воспаления в головке поджелудочной железы, что подтверждается данными УЗИ органов брюшной полости в виде очага гиперемии и отёка в соответствующем органе как основных УЗ-признаков воспаления. В 16 случаях корреляция между локализацией первичного очага воспаления отсутствовала. В 13 случаях корреляция отсутствовала полностью. Исходя из этого, показатель CRP/alb можно использовать в качестве прогностического маркера с достоверностью данных 94 % ($p < 0,001$ %).

Анализ 148 клинических ситуаций пост-ЭПСТ панкреатита с преимущественной локализацией в головке поджелудочной железы демонстрирует частую манифестацию панкреатита механической желтухой и гипергликемией. Желтуха возникает в 22–43 % случаев и развивается вследствие нарастания давления, застоя желчи в желчных капиллярах и их разрыва, откуда желчь уходит в кровоток по принципу обратного всасывания. Развитие механической желтухи приводит к возникновению холестатического гепатита с выраженным цитолизом и холестазом, что обуславливает снижение белково-синтетической функции печени.

Показателями холестаза были:

1) общий билирубин – превышение в 11 раз (20,8–185 мкмоль/л);

2) прямой билирубин – превышение в 30 раз (9,7–476,8 мкмоль/л);

3) щелочная фосфатаза (ЩФ) – превышение в 11 раз (187–1443 ЕД/л);

4) гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – превышение в 15 раз (76–825 ЕД/л);

и цитолиза гепатоцитов:

1) аспартатаминотрансфераза (АСТ) – превышение в 10 раз (61,5–389,5 ЕД/л);

2) аланинаминотрансфераза (АЛТ) – превышение в 10 раз (57–329,8 ЕД/л).

У 38 % пациентов с диффузным ПЭП наблюдается гипергликемия, превышающая норму в 1,5 раза, и глюкозурия, развиваются признаки острой эндокринной панкреатической недостаточности. Похожие результаты были опубликованы в исследованиях Liao, Tou и соавт., в которых было определено, что воспалительная инфильтрация и отёк провоцирует стрессовый анаэробный гликолиз, требующий большое количество метаболитов и дающий сравнительно меньшее количество энергии [10]. Для компенсации затрат клеткам требуется большее количество глюкозы, что вызывает функциональный дисбаланс в клетках островковых долей поджелудочной железы, что может косвенно вызывать системную гипергликемию.

Выводы

Транспапиллярные вмешательства имеют ряд серьезных, а иногда и фатальных осложнений, в первую очередь, таких как острый постманипуляционный панкреатит и панкреонекроз. Данные лабораторных исследований способны указать на наличие и стадию пост-ЭПСТ панкреатита. Однако следует учитывать, что получаемые данные являются относительными, так что они не могут заменить другие методы диагностики. Местное интраоперационное применение эпинефрина и использование ректальных НПВП являются наиболее эффективными средствами первой линии для профилактики пост-ЭПСТ панкреатических осложнений. Причем, в случаях, требующих отказ от применения эпинефрина, альтернативным препаратом может послужить соматостатин. Согласно результатам

нашего исследования, терапией второй линии можно считать включение большого объема внутривенной гидратации реамберином. Комбинация этих средств, которые действуют на различные этапы патогенеза пост-ЭПСТ панкреатита, способна значительно снизить риск развития ПЭП. Полученные результаты подтверждают целесообразность применения лечебного алгоритма профилактики постпапиллотомических осложнений при лечении холедохолитиаза. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для определения эффективных стратегий ранней диагностики и профилактики пост-ЭПСТ панкреатических осложнений, чтобы лучше понять их распространённость и естественную историю, включая вероятность прогрессирования их предвестников.

Литература [References]

- 1 Ogura T., Imoto A., Okuda A. et al. Can Iodixanol Prevent Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis? A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Dig Dis*. 2019; 37:255.
- 2 Dumonceau J.M., Kapral C., Aabakken L. et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020;52:127.
- 3 Morales S.J., Sampath K., Gardner T.B. A Review of Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2018;14:286.
- 4 Chen J., Wan J.H., Wu D.Y. et al. Assessing Quality of Precut Sphincterotomy in Patients With Difficult Biliary Access: An Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52:573.
- 5 Park C.H., Park S.W., Yang M.J. et al. Pre-and post-procedure risk prediction models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Surg Endosc*. 2022;36:2052.
- 6 Devière J. Post-ERCP pancreatitis: still a major issue despite all efforts. *Endoscopy*. 2021;53:367.
- 7 Buxbaum J.L., Freeman M., Amateau S.K. et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc*. 2023;97:153.
- 8 Padberg S., Tissen-Diabaté T., Dathe K. et al. Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2018;77:122.
- 9 Liu L., Li C., Huang Y., Jin H. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Postoperative Pancreatitis Prevention: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2019;23:1991.
- 10 Serrano JPR, de Moura DTH, Bernardo WM et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus placebo for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2019; 7:E477.
- 11 Tomoda T., Kato H., Ueki T. et al. Combination of Diclofenac and Sublingual Nitrates Is Superior to Diclofenac Alone in Preventing Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 2019;156:1753.
- 12 Boškoski I., Costamagna G. How to Prevent Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;158:2037.
- 13 Tse F., Liu J., Yuan Y. et al. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3:CD009662.
- 14 Li D.F., Yang M.F., Chang X. et al. Endocut Versus Conventional Blended Electrosurgical Current for Endoscopic Biliary Sphincterotomy: A Meta-Analysis of Complications. *Dig Dis Sci*. 2019; 64:2088.

Авторская справка

Спиридонов Тимур Романович

Студент.

ORCID 0009-0002-4154-4672; jmlrmpx16ajs@mail.ru

Вклад автора: разработка концепции и дизайна.

Новикова Екатерина Денисовна

Студентка.

ORCID 0009-0008-8942-7081; Kot1999.12.03@yandex.ru

Вклад автора: сбор и анализ информации.

Ельцов Тимофей Олегович

Студент.

ORCID 0009-0004-2622-0615; wernest@list.ru

Вклад автора: сбор и анализ информации.

Author's reference

Timur R. Spiridonov

Student.

ORCID 0009-0002-4154-4672; jmlrmpx16ajs@mail.ru

Author's contribution: concept and design development.

Ekaterina D. Novikova

Student.

ORCID 0009-0008-8942-7081; Kot1999.12.03@yandex.ru

Author's contribution: collection and analysis of information.

Timofey O. Eltsov

Student.

ORCID 0009-0004-2622-0615; wernest@list.ru

Author's contribution: collection and analysis of information.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.7>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.346:616.381-002

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ

И.Ю. Карпова^{1, 2}, Д.С. Стриженок², Д.А. Мясников², В.В. Паршиков¹, Е.Д. Пятова¹, Т.Е. Потёмина¹¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, Нижний Новгород, Россия, 603950²Детская городская клиническая больница № 1, пр. Гагарина, д. 76, Нижний Новгород, Россия, 603081

Резюме. Введение. Частота встречаемости аппендикулярного перитонита (АП) составляет 3–4 % среди всех острых хирургических заболеваний у детей, в структуре острого аппендицита в последние десятилетия колеблется в пределах 10–15 %. Своевременность и информативность диагностики острого живота остаются важными задачами клинической практики. Применение лапароскопии с её возможностью диапневтического подхода позволяет поставить диагноз и устранить причину заболевания. **Цель исследования:** представить опыт диагностики и лечения аппендикулярного перитонита у детей на примере работы крупного городского стационара. **Объект и методы.** На базе хирургического отделения детской городской клинической больницы № 1 г. Нижнего Новгорода за период с 2018 по 2022 г. пролечено 126 (11,2 %) пациентов с различными видами АП. Всем детям проводили осмотр с оценкой общего и локального статуса, выполняли лабораторные исследования с помощью унифицированных методик, разработанных для практического здравоохранения. При сложных или сомнительных случаях проводили УЗИ органов брюшной полости (Vivid-7 экспертного класса с использованием высокочастотных датчиков: конвексного (частота до 5 МГц) и линейного (частота до 10 МГц)). **Результаты.** Местные формы АП преобладали – 90 %, из них аппендикулярный абсцесс встречали в 35 % наблюдений. Данные анамнеза, осмотра пациентов, оценки гнойно-воспалительных маркеров в сложных и спорных ситуациях разрешали с помощью УЗИ органов брюшной полости. Инструментальная диагностика позволяла выявить анэхогенное содержимое (выпот), отграниченные участки абсцедирования между петель кишечника, перфорационный дефект стенки аппендикса, формирующийся периаппендикулярный абсцесс. В рамках хирургической коррекции приоритет был отдан лапароскопии (59,5 %) – современному лечебно-диагностическому методу с диапневтическим подходом. Открытые вмешательства применили у 51 (49,5 %) пациента, из них: доступ Шпренгеля выполнили 31 (61%) пациенту, Волковича – Дьяконова использовали в 19 (37%) случаях, срединная лапаротомия проведена 1 ребенку. Анализ результатов бактериологических исследований позволил выделить ведущих патологических возбудителей, относящихся к грамотрицательной или грамположительной флоре. В послеоперационном периоде назначали терапию, соответствующую лечению пациентов с перитонитом. При оценке бактериологического исследования выявлено, что энтеробактерии (87 %), неферментирующие бактерии (72 %) были чувствительны ко всем антибиотикам. Однако наибольшая восприимчивость (73 %) отмечена к цефалоспорином. Все дети были выписаны в удовлетворительном состоянии домой, средний койко-день составил $12,32 \pm 2,4$.

Ключевые слова: аппендикулярный перитонит, диагностика, микрофлора, хирургическое лечение, дети.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Карпова И.Ю., Стриженок Д.С., Мясников Д.А., Паршиков В.В., Пятова Е.Д., Потёмина Т.Е. Дифференцированный подход к диагностике и лечению аппендикулярного перитонита у детей. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):81–87. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.7>

DIFFERENTIAL APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF APPENDICULAR PERITONITIS IN CHILDREN

I.Yu. Karpova^{1,2}, D.S. Strizhenok², D.A. Myasnikov², V.V. Parshikov¹, E.D. Pyatova¹, T.E. Potemina¹

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

²Children's City Clinical Hospital No. 1, 76 Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603081, Russia

Abstract. The incidence of appendicular peritonitis (AP) is 3-4 % among all acute surgical diseases in children, and the structure of acute appendicitis in recent decades fluctuates within 10-15 %. Timeliness and informativeness of acute abdomen diagnostics remain important tasks of clinical practice. The use of laparoscopy with its possibility of diapaetic approach allows to diagnose and eliminate the cause of the disease. On the basis of the surgical department of the Children's City Clinical Hospital No. 1 in Nizhny Novgorod. In the period from 2018 to 2022, 126 (11.2%) patients with various types of AP were treated in Nizhny Novgorod. All children were examined with assessment of general and local status, laboratory tests were performed using unified methods developed for practical healthcare. In complicated or doubtful cases, ultrasound of the abdominal cavity organs was performed (Vivid-7 of expert class using high-frequency transducers: convex (frequency up to 5 MHz) and linear (frequency up to 10 MHz). Local forms of AP prevailed – 90 %, of which appendicular abscess was found in 35 % of observations. Data of anamnesis, examination of patients, assessment of purulent-inflammatory markers in complicated and controversial situations were resolved by ultrasound of abdominal cavity organs. Instrumental diagnostics allowed them to detect anechogenic contents (effusion), delimited areas of abscessing between the intestinal loops, perforation defect of the appendix wall, periappendicular abscess forming. Within the framework of surgical correction the priority was given to laparoscopy (59.5 %), a modern therapeutic and diagnostic method with a diapaetic approach. Open interventions were used in 51 (49.5%) patients, of which: Sprengel's access was performed in 31 (61%) patients, Volkovich-Dyakonov was used in 19 (37%) cases, midline laparotomy was performed in 1 child. Analysis of the results of bacteriological studies allowed us to identify the leading pathological pathogens belonging to Gram-negative or Gram-positive flora. In the postoperative period, therapy corresponding to the treatment of patients with peritonitis was prescribed. Evaluation of bacteriological examination revealed that Enterobacteriaceae (87%), non-fermenting bacteria (72%) were susceptible to all antibiotics. However, the highest susceptibility (73 %) was noted to cephalosporins. All children were discharged home in satisfactory condition, with an average bed-day of 12.32 ± 2.4 .

Key words: appendicular peritonitis, diagnosis, microflora, surgical treatment, children.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Karpova I.Yu., Strizhenok D.S., Myasnikov D.A., Parshikov V.V., Pyatova E.D., Potemina T.E. Differential approach to the diagnosis and treatment of appendicular peritonitis in children. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):81–87. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.7>

Актуальность

Деструктивный аппендицит – одно из самых распространённых хирургических заболеваний в детском возрасте, которое требует неотложного операционного вмешательства. Несвоевременная диагностика патологии, как правило, приводит к прогрессированию гнойно-воспалительного процесса и развитию аппендикулярного перитонита (АП).

Частота встречаемости АП составляет 3–4 % среди всех острых хирургических заболеваний у детей, в структуре острого аппендицита в последние десятилетия колеблется в пределах 10–15 %, однако может значительно варьировать у детей разных возрастных групп [1–3].

Несмотря на усовершенствование техники лечения, количество осложнений аппендикулярного генеза в среднем составляет 5–7 % случаев [2]. Своевременность и информативность диагностики острого живота остаются важными задачами клинической практики. По литературным данным, наиболее доступным и применяемым неинвазивным методом выявления патологии органов брюшной полости является УЗИ [4–6].

Применение лапароскопии с её возможностью диapaетического подхода позволяет, в большинстве случаев, не только поставить диагноз, но и устранить причину заболевания [2, 7].

Цель исследования – представить опыт диагностики и лечения аппендикулярного перитонита у детей на примере работы крупного городского стационара.

Объекты методы

На базе хирургического отделения детской городской клинической больницы № 1 г. Нижнего Новгорода за период с 2018 по 2022 г. пролечено 126 пациентов с различными видами аппендикулярного перитонита, что в общей структуре заболеваний, сопряжённых с патологией червеобразного отростка, составило 11,2 % (1116 случаев).

В структуре доминировали мальчики, их было 68 (54 %), девочек госпитализировано 58 (46 %). Возраст детей варьировал от 2 до 17 лет ($9,42 \pm 3,7$).

Большинство поступивших в стационар (67 %) доставлены бригадами скорой помощи, самостоятельно обратились в клинику 33 %.

Сроки от начала заболевания были различными – от 6 часов до 5 суток, в среднем давность патологического процесса составила $46,4 \pm 5,2$ часа.

Всем детям проводили осмотр с оценкой общего и локального статуса, выполняли лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), проводили оценку маркеров воспаления (лейкоцитов (Le),

нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), креатинина, мочевины, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (РСТ)) с помощью унифицированных методик, разработанных для практического здравоохранения.

При сложных или сомнительных случаях проводили УЗИ органов брюшной полости (ОБП) стационарным аппаратом Vivid-7 экспертного класса с использованием высокочастотных датчиков: конвексного (частота до 5 МГц) и линейного (частота до 10 МГц).

После установления диагноза «деструктивный аппендицит, перитонит», с учётом тяжести состояния, проводили предоперационную подготовку, которая длилась от 30 мин. до 3 ч 35 мин.

Лапароскопические прооперированы 75 (59,5 %) пациентов, открытые методы хирургического лечения применили у 51 (49,5 %), из них: доступ Шпренгеля выполнили 31 (61 %) ребёнку, Волковича – Дьяконова использовали в 19 (37 %) случаях, срединная лапаротомия проведена 1 пациенту.

Время проведения операций варьировало от 35 мин. до 1,5 часов.

В послеоперационном периоде всем пациентам назначали терапию, соответствующую лечению больных с перитонитом.

Микробиологическое исследование выпота проводили по общепринятой методике, которая включала первичный посев исследуемого материала на твёрдые питательные среды, питательный бульон, как на среду обогащения, тиогликолевую среду для выявления микроаэрофильных бактерий. Видовую принадлежность определяли с использованием дифференциально диагностических хромогенных сред (HiMedia, Индия) и тест-систем для биохимической идентификации (Erba Lachema, Чехия). Чувствительность к антибиотикам исследовали диск-диффузным методом согласно МУК, 2004 г., а в последствии согласно КР «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» с использованием среды Мюллер Хинтон (HiMedia, Индия), дисков с антибиотиками отечественного и импортного производства, бактерий из международной коллекции ATCC в качестве тест штаммов.

Биохимическую идентификацию неферментирующих бактерий выполняли с помощью тест-системы NEFERM test 24. Для стандартизации выявления чувствительности к антибиотикам использовали DENSILAMETER, что позволило более точно выявлять плотность микробной взвеси. Диск-диффузный метод использовали для определения чувствительности (S) и резистентности (R) к антибиотикам.

Все дети были выписаны в удовлетворительном состоянии домой, средний койко-день составил $12,32 \pm 2,4$.

Обработку клинико-биохимических данных пациентов производили с помощью статистического пакета Stadiya 8,0, включающего критерии Вилкоксона, Ван дер Вардена и критерия знаков. Критическим уровнем достоверности при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,001$.

Результаты и обсуждения

По данным городского хирургического стационара с 2018 по 2022 г. аппендикулярный перитонит встречается с частотой 25,2 (20 %) случая в год.

С учётом половой принадлежности мальчики имеют преимущество с незначительным перевесом (54 %). В 73 % случаев патологию встречали у детей старшей возрастной группы.

На до- и послеоперационном этапе для рубрификации диагноза в клинике используют интегрированную классификационную схему аппендикулярного перитонита (В.Д. Федорова, 1974; Ю.Ф. Исакова, 1982), в рамках которой АП были распределены по видам: местный (90 %), из которого отграниченную форму в виде аппендикулярного абсцесса встречали в 35 % случаев, диффузный (8 %), разлитой (2 %).

При сборе анамнеза тяжесть состояния подтверждалась высотой температуры тела, которая у 80 (63 %) пациентов достигала уровня 38 °С, 40 °С отметили у 31 (25 %) ребёнка и 37,5 °С диагностировали в 15 (12 %) случаях.

У всех детей основной жалобой являлась боль в животе, которая у 77 (61 %) локализовалась в правой подвздошной области, в нижних отделах и над лоном в 10 (8 %) случаях, распространённую болезненность во всех отделах выявили у 39 (31 %) пациентов. Одно-двукратная рвота встречалась у 108 (86 %) обратившихся за помощью, что соответствовало патогенезу заболевания. Однако многократный характер патологического симптома констатировали у 18 (14 %) пациентов, данный факт объяснял наличие выраженной интоксикации организма. В обязательном порядке у детей и их родителей уточняли кратность и характер стула. Данная особенность патологического процесса помогала в проведении дифференциального диагноза с инфекционными заболеваниями, особенно в случае «разжиженного» или «жидкого» стула, который встречался у 43 (34 %) поступивших. Отсутствие стула наблюдали в 26 (21 %) случаях, оформленный ежедневный стул выявлен у 57 (45 %) госпитализированных.

При описании локального статуса проводили оценку ведущих симптомов, свидетельствующих о воспалительном процессе аппендикулярного генеза в брюшной полости: Щеткина – Блюмберга, Филатова, Раздольского, Ситковского, Ровзинга, Образцова, наличие признаков раздражения брюшины.

В рамках обследования специалисты не пренебрегали ректальным осмотром, который позволял дифференцировать хирургическую патологию от гинекологических и инфекционных проблем, а также локализовать предполагаемый гнойно-воспалительный процесс.

Стандартные исследование лабораторных данных (общий анализ крови, мочи, биохимические показатели крови) подтверждали воспалительный процесс в организме, с учётом средних значений маркеров воспаления в группе пациентов с перитонитом, к которым относят: лейкоцитоз, уровень нейтрофилов, СОЭ, мочевина, креатинин, СРБ, РСТ (табл. 1).

Таблица 1. Лабораторные показатели воспалительного процесса при аппендикулярном перитоните, n = 126**Table 1.** Laboratory indicators of the inflammatory process in appendicular peritonitis, n = 126

Формы перитонита	Показатели							
	Le, ×10 ⁹ л	нейтрофилы		СОЭ, мм/час	СРБ, мг/л	Моче- вина, ммоль/л	Креати- нин, мкмоль/л	РСТ, нг/мл
		п/я	с/я					
Деструктивный аппендицит, местный перитонит (n = 113)	15,95 ± 2,3*	21,69 ± 1,9	62,84 ± 1,7	14,5 ± 3,8*	141,75 ± 4,2	7,35 ± 1,44*	106,43 ± 1,64*	< 2
Деструктивный аппендицит, распространённый перитонит (n = 13)	17,33 ± 1,8*	41,63 ± 1,6	53,83 ± 1,3	31,12 ± 1,4*	165,32 ± 3,5	11,23 ± 0,75	113,51 ± 1,28	> 2

Примечание: * – достоверность различий между группами p < 0,001.

Однако необходимо отметить, что представленные показатели не являются специфичными для осложнённых форм аппендицита.

В сложных спорных случаях выполняли ультразвуковые обследования ОБП, с помощью которых выявляли:

анэхогенное экстраорганное содержимое между поджатыми петлями кишечника, перфорационный дефект стенки аппендикса с анэхогенным содержимым, формирующие участки абсцедирования с эхогенным ячеистым содержимым, гиперэхогенную ткань сальника и периаппендикулярный формирующийся абсцесс (рис. 1–5).



Рисунок 1. Локальное анэхогенное экстраорганное содержимое между поджатыми петлями кишечника в правом латеральном канале в умеренном количестве (указан стрелкой)

Figure 1. Local anechogenic extraorganic contents between the compressed bowel loops in the right lateral canal in moderate amount (indicated by arrow)

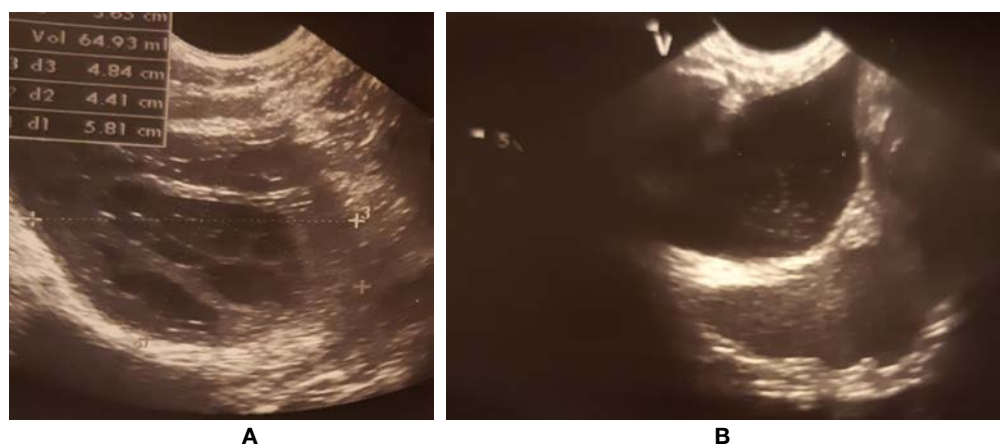


Рисунок 2. А. Крупный абсцесс с ячеистой структурой в правой подвздошной области. **Б.** Значительное количество эхогенного выпота с осадком в малом тазу

Figure 2. A. Large abscess with cellular structure in the right ileum. **B.** Significant amount of echogenic effusion with sediment in the pelvis.

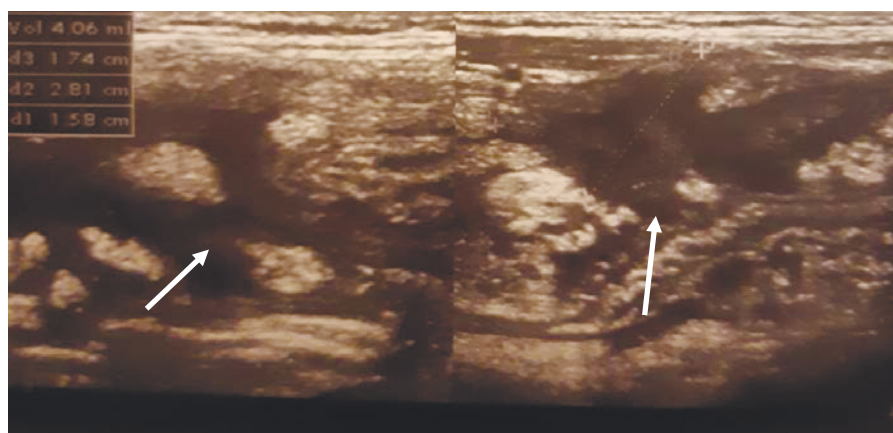


Рисунок 3. Межпетлевое анэхогенное содержимое с густым осадком в правой подвздошной области, петли кишечника поджаты (указано стрелками)

Figure 3. Interloop anechogenic content with dense sediment in the right ileum, bowel loops are compressed (indicated by arrows)

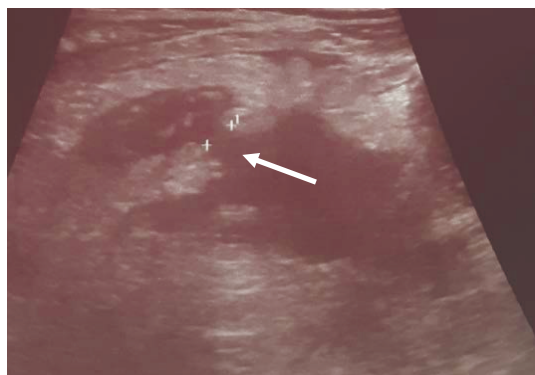


Рисунок 4. Перфорационный дефект стенки аппендикса с анэхогенным содержимым (указан стрелкой), вокруг гиперэхогенные ткани сальника при гангренозно-перфоративном аппендиците с местным перитонитом

Figure 4. Perforation defect of the appendix wall with anechogenic content (indicated by arrow), surrounding hyperechogenic omental tissue in gangrenous-perforative appendicitis with local peritonitis



Рисунок 5. Аппендикс со слоистыми стенками (1), окружённый гиперэхогенным сальником и периаппендикулярным формирующимся абсцессом в виде гипоанэхогенной округлой зоны с нечеткими контурами (2)

Figure 5. Appendix with laminated walls (1), surrounded by hyperechogenic omentum and periappendicular abscess formation in the form of hypoanechogenic round area with indistinct contours (2)

Предоперационная подготовка включала в себя инфузионную, дезинтоксикационную и антибактериальную терапии. В качестве стартового антибактериального препарата в 75 % случаев выбирали представителей цефалоспоринового ряда. В 13 % наблюдений применяли антибиотики пенициллинового ряда (амоксиклилли), аминогликазиды (амикацим) назначали в 12 % случаев.

В рамках хирургического лечения аппендикулярного перитонита, за последние годы приоритет отдан малоинвазивному методу коррекции. С помощью лапароскопии пролечено 75 (59,5 %) пациентов, лапаротомии (доступ Шпренгеля, Волковича – Дьяконова, срединная лапаротомия) были применены в 51 (40,5 %) случае (рис. 6).

Преимущества лапароскопии неоспоримы, так как данный метод малотравматичный, представляет панораму брюшной полости, позволяет полноценно эвакуировать патологический выпот и провести санацию. Даёт возможность не только диагностировать заболевание, но и выполнить его хирургическую коррекцию.



Рисунок 6. Виды хирургических методов (доступов), применяемых для лечения аппендикулярного перитонита у детей

Figure 6. Types of surgical methods (accesses) used for the treatment of appendicular peritonitis in children

Конверсия на открытую лапаротомию выполнили в четырёх случаях. Причиной послужили технические сложности.

Интраоперационно было отмечено, что деструктивно изменённый червеобразный отросток (ЧО) в 28 (22 %) случаях занимал ретроцекальное положение, что не могло не усложнить диагностику патологического процесса. Также констатировали нисходящее (19 %), тазовое (16 %), медиальное (17 %), латеральное (4 %), ретроперитонеальное (16 %) и подпечёночное (6 %) расположение аппендикса.

У 6 (4,7 %) пациентов ЧО распался на части, а в 11 (8,7 %) случаях произошла его самоампутация. Перфорационные отверстия на аппендиксе в 50 % случаев локализовались в средней трети, на его верхушке – в 28 % и у основания – в 22 % наблюдений. Как правило, перфорации были интимно прикрыты прядью большого сальника, что являлось защитой для истечения гнойно-калового содержимого отростка. Большой сальник был вовлечён в воспалительный процесс у 44 (55,5 %) пациентов, макроскопические изменения в последнем потребовали выполнить резекцию в пределах здоровых тканей с последующим гистологическим исследованием.

С учётом технических сложностей ретроградные аппендэктомии выполнили у 9 (7 %) пациентов.

Сформированный периаппендикулярный абсцесс диагностировали на 44 (35 %) операциях.

Безусловно, имел значение характер выпота: гнойный встречался в 73 (58 %) случаях, гнойно-каловый – в 11 (9 %), мутный – у 42 (33 %) оперированных.

Преимущественная локализация гнойно-воспалительного содержимого отмечена в малом тазу (44 %) и в правом латеральном канале (31 %) (рис. 7).

После выполнения аппендэктомии проводили эвакуацию патологического содержимого с последующим бактериологическим исследованием. С учётом анализа бактериальных посевов, промывания осуществляли раствором метрогила (58 %), антибактериальных препаратов цефалоспоринового ряда (9 %), аминокaproновой кислоты (33 %).

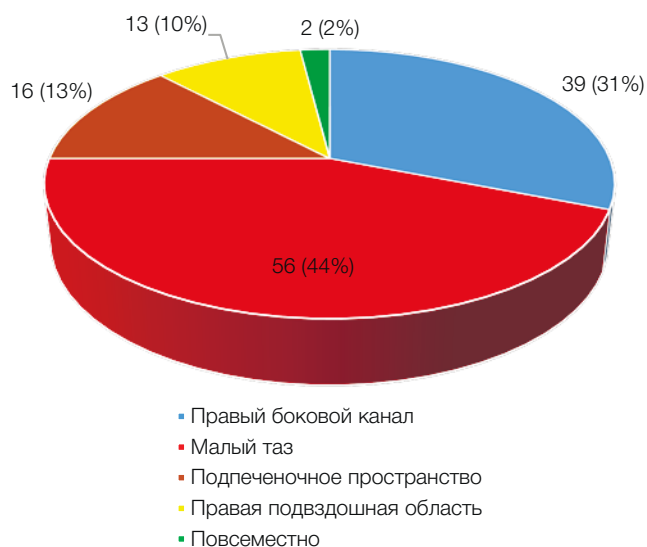


Рисунок 7. Локализация выпота в брюшной полости
Figure 7. Localization of effusion in the abdominal cavity

Дренирование при лапароскопии через одно из отверстий рабочих троакаров выполняли 20 % пациентов, в случае лапаротомий постановку полихлорвиниловой трубки использовали в 4 % случаев, резиновый выпускник в полость операционной раны устанавливали на 7 (5,5 %) вмешательствах.

Распространённый гнойный процесс с сомнительными участками в стенке подвздошной кишки и пряди большого сальника потребовали наложения лапаростомии у 1 ребенка.

Необходимость в релапаротомии была у 4 детей, причиной чего явился продолжающейся послеоперационный перитонит.

Результаты морфологических исследований ЧО соответствовали клиническим диагнозам. У 1 пациента помимо выявления гангренозной формы аппендицита была диагностирована высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (НЭО) ЧО. По литературным данным этот вид новообразований встречается в 0,3–0,9 % случаев аппендэктомии и составляет 4,7 % от всех НЭО желудочно-кишечного тракта.

Анализ результатов бактериологических исследований позволил выделить ведущих патологических возбудителей, относящихся к грамотрицательной или грамположительной флоре.

Выделенные культуры были тестированы на чувствительность к наиболее часто употребляемым в педиатрической практике антибиотикам – цефалоспорином, защищённым беталактамным антибиотикам, аминогликозидам. Анализ показал, что 87 % энтеробактерий, 72 % неферментирующих бактерий были чувствительны ко всем антибиотикам. Не было выделено ни одного штамма с абсолютной резистентностью. У нескольких культур имелась устойчивость к одной из групп препаратов. По результатам микробиологического тестирования наиболее эффективными являлись цефалоспорины, так как к ним были восприимчивы 163 (73 %) культуры из 223 выделенных. В 23 % случаев отмечали чувствительность к аминогликозидам.

Так как полирезистентность к антибиотикам является косвенным признаком нозокомиального происхождения микроорганизмов, то можно предположить, что во всех случаях отсутствовало внутрибольничное инфицирование пациентов.

Обращает на себя внимание, что в 40 % посевов флора не была обнаружена. Причиной этому, по мнению специалистов, являются наличие анаэробной флоры, предоперационное назначение антибиотиков, погрешности при хранении и транспортировке бактериологического материала.

При повторных заборах выпота из брюшной полости (дренажные трубки, релапаротомии) у 29 (23 %) отмечали изменение патогенной флоры на *Enterobacter*, что требовало замены антибактериальных препаратов. Данный факт говорит об изначальной устойчивости штаммов микроорганизмов (*E.coli*, *Ps. aeruginosa*) к назначенной стартовой терапии.

Таким образом, аппендикулярный перитонит у детей диагностируют в 20 % случаев в год, в структуре доминировали мальчики (54 %), в 73 % случаев патологию выявили у заболевших старше трёх лет. Местные формы АП преобладали (90 %), из них отграниченную в виде аппендикулярного абсцесса встречали в 35 % наблюдений. Данные анамнеза, осмотра пациентов, оценки гнойно-воспалительных маркеров в сложных и спорных ситуациях разрешали УЗИ органов брюшной полости. Инструментальная диагностика позволяла выявить анэхогенное содержимое (выпот),

отграниченные участки абсцедирования между петель кишечника, перфорационный дефект стенки аппендикса, формирующийся периаппендикулярный абсцесс.

В рамках хирургической коррекции приоритет был отдан лапароскопии (59,5 %) – современному лечебно-диагностическому методу с диапневмическим подходом.

При оценке бактериологического исследования выявлено, что энтеробактерии (87 %), неферментирующие (72 %), были чувствительны ко всем антибиотикам. Однако наибольшая восприимчивость (73 %) отмечена к цефалоспорином.

Литература [References]

- 1 Подкаменев В.В. Неотложная абдоминальная хирургия детского возраста: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:208. [Podkamenov V.V. Emergency abdominal surgery of children: textbook. M.: GEOTAR-Media, 2018:208. (In Russ)].
- 2 Карасева О.В., Уткина К.Е., Горелик А.Л., Тимофеева А.В., Голиков Д.Е., Иванова Т.Ф., Рошаль Л.М. Аппендикулярный перитонит у детей: эффективная хирургическая тактика и интенсивная терапия. *Детская хирургия*. 2020;24(2):62–70. [Karaseva O.V., Utkina K.E., Gorelik A.L., Timofeeva A.V., Golikov D.E., Ivanova T.F., Roshal L.M. Appendicular peritonitis in children: effective surgical tactics and intensive care. *Pediatric surgery*. 2020;24(2):62–70. (In Russ)].
- 3 Almaramhy H.H. Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Ital J Pediatr*. 2017;43:15. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0335-2>
- 4 Korovin S.A., Sokolov Yu.Yu. Laparoscopy in the treatment of children with acute appendicitis and peritonitis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;22:1396.
- 5 Слепцов А.А. и др. К лечению аппендикулярного перитонита у детей. *Детская хирургия*. 2017;16:316–320. [Sleptsov A.A. et al. To the treatment of appendicular peritonitis in children. *Pediatric surgery*. 2017;16:316–320. (In Russ)].
- 6 Randen A., Laméris W., Es H.W., Heesewijk H.P., Ramshorst B., Ten Hove W. et al. OPTIMA Study Group: A comparison of the accuracy of ultrasound and computed tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain. *Eur Radiol*. 2011;21:1535–1545.
- 7 Морозов Д.А., Горемыкин И.В., Городков С.Ю., Дьяконова Е.Ю., Карпов С.А., Масевкин В.Г. и др. Результаты лапароскопического лечения аппендикулярных перитонитов у детей. *Детская хирургия*. 2014;6:10–13. [Morozov D.A., Goremykin I.V., Gorodkov S.Yu., Dyakonova E.Yu., Karpov S.A., Masevkin V.G., etc. Results of laparoscopic treatment of appendicular peritonitis in children. *Pediatric surgery*. 2014;6:10–13. (In Russ)].

Авторская справка

Карпова Ирина Юрьевна

Д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры детской хирургии.
ikarpova73@mail.ru

Вклад автора: планирование дизайна исследования.

Стриженов Дмитрий Сергеевич

Заведующий хирургическим отделением.
dm.ster@yandex.ru

Вклад автора: анализ результатов лечения пациентов.

Мясников Дмитрий Анатольевич

Врач – детский хирург.
mysnikov_dima@mail.ru

Вклад автора: анализ данных литературы.

Паршиков Вячеслав Владимирович

Д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры детской хирургии.
parshikovvv43@mail.ru

Вклад автора: подготовка текста работы.

Пятава Евгения Дмитриевна

Старший преподаватель кафедры медицинской физики и информатики.
edpyatova@mail.ru

Вклад автора: статистический анализ и математическая обработка.

Потёмкина Татьяна Евгеньевна

Д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии.
tat_potemina@mail.ru

Вклад автора: подготовка выводов.

Author's reference

Irina Y. Karpova

Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Pediatric Surgery.
ikarpova73@mail.ru

Author's contribution: research design planning.

Dmitriy S. Strizhenok

Head of the surgical department.
dm.ster@yandex.ru

Author's contribution: analysing patient outcomes.

Dmitriy A. Myasnikov

Doctor – pediatric surgeon.
mysnikov_dima@mail.ru

Author's contribution: literature data analysis.

Vyacheslav V. Parshikov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pediatric Surgery.
parshikovvv43@mail.ru

Author's contribution: preparation of the text of the work.

Evgeniya D. Pyatova

Senior lecturer of the Department of Medical Physics and Computer Science.
edpyatova@mail.ru

Author's contribution: statistical analysis and mathematical processing.

Tat'yana E. Potemina

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology.
tat_potemina@mail.ru

Author's contribution: drawing of conclusions

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.8>

REVIEW ARTICLE

УДК 613.6.027

ВЛИЯНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ БОРТПРОВОДНИКОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА В ГРАЖДАНСКОЙ АВИАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Р. Дмитренко, Ю.Л. Тимошкова, Т.Е. Курманбаев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, ул. Клиническая, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044

Резюме. В обзоре рассматриваются вопросы влияния профессиональных факторов на репродуктивное здоровье бортпроводников женского пола. *Цель исследования* – выявить корреляцию между нарушениями репродуктивного здоровья бортпроводников и факторами полёта. Проанализированы и систематизированы литературные данные из базовой библиотеки Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, научных электронных библиотек Киберленинка, e-library и PubMed. Выявлены такие профессиональные факторы, как ионизирующее излучение, физическое напряжение в полёте, работа в вертикальном положении, нарушение режима труда, отдыха и питания, постоянная смена климатических зон, десинхроноз. Анализ литературы показал, что целый ряд вопросов, связанных с факторами полёта и женским здоровьем, остаётся малоизученным. Целесообразным является детальное изучение факторов полётов: вибрации, шума, ускорения, гипоксии, перепадов давления, и их влияние на репродуктивную систему специалистов женского пола, работающих в авиации.

Ключевые слова: авиация, бортпроводник, репродуктивное здоровье, женское здоровье, профессиональные факторы риска, факторы труда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дмитренко А.Р., Тимошкова Ю.Л., Курманбаев Т.Е. Влияние профессиональных факторов риска на репродуктивную систему бортпроводников женского пола в гражданской авиации (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):88–92. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.8>

OCCUPATIONAL RISK FACTORS IMPACT ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF FEMALE FLIGHT ATTENDANTS IN CIVIL AVIATION (LITERATURE REVIEW)

A.R. Dmitrenko, Yu.L. Timoshkova, T.E. Kurmanbaev

S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Klinicheskaya str., Saint Petersburg, 194044, Russia

Abstract. The review article discusses the issues of studying occupational factors on the reproductive health of female flight attendants. The purpose of the study is to identify a correlation between reproductive health disorders of flight attendants and flight factors. Literature data from the Fundamental Library of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, online sci-hub library «CyberLeninka», e-library and PubMed was analyzed and systematized. Such professional factors as: ionizing radiation, physical stress in flight, work in a plantigrade position, disturbance of the regime of working, resting time and eating patterns, constant change of climatic zones, desynchronization, – were identified. An analysis of the literature has shown that a number of issues related to flight factors and women's health remain poorly understood. It is advisable to study in detail the flight factors: vibration, noise, acceleration, hypoxia, pressure drops, and their impact on the reproductive system of female specialists working in aviation.

Key words: aviation, flight attendant, reproductive health, female health, occupational risk factors, job factors.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Dmitrenko A.R., Timoshkova Yu.L., Kurmanbaev T.E. Occupational risk factors impact on the reproductive system of female flight attendants in civil aviation (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):88–92. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.8>

Введение

Профессия бортпроводника связана с влиянием различных неблагоприятных факторов труда, таких как гипоксическая гипоксия, ионизирующее излучение, влияние вибрации, шума и инфразвука, а также физическое напряжение в полёте, работа стоя и на ходу, перепады температуры, нарушение режима труда, отдыха и питания, постоянная смена климатических зон и поясов, приводящая к развитию десинхроноза – патологического состояния, связанного с несоответствием эндогенных и экзогенных факторов биологическим ритмам организма [1].

С приходом в 1930 году в авиацию женщин, возникла необходимость изучения влияния факторов полёта на их здоровье, а в особенности – на репродуктивную систему [2]. В настоящее время бортпроводников-женщин в 4 раза больше, чем мужчин [2]. Несмотря на то, что в интернет-ресурсах и литературе существуют различные исследования и эпидемиологические наблюдения о влиянии неблагоприятных факторов на работников гражданской авиации, эта профессиональная группа до сих пор мало изучена, что и определяет актуальность данного литературного обзора.

Целью написания обзора явилась оценка влияния профессиональных факторов труда на репродуктивную систему бортпроводников женского пола гражданской авиации по данным отечественной и зарубежной литературы.

Материалы и методы

Проведён анализ и систематизация данных о влиянии профессиональных факторов риска на репродуктивную систему бортпроводников женского пола по данным литературы фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, научных электронных библиотек Киберленинка, e-library и PubMed.

Эндокринная патология у бортпроводниц гражданской авиации

Продолжительность трудового стажа является неотъемлемым фактором риска нарушения здоровья бортпроводников. В работах учёных и медиков выявлена корреляция между стажем работы женщины и нарушениями менструальной функции: если жалобы на дисфункцию яичников предъявляли 14,7 % обследуемых, проработавших до 5 лет, то при стаже работы до 10 лет – 37 %, до 15 лет – 92 %. При стаже работы свыше 15 лет жалобы на нарушение менструального цикла предъявляла практически каждая обследуемая женщина. Среди бортпроводников этой группы была выявлена вторичная олигоменорея, аменорея, аномальные маточные кровотечения, что явилось следствием различной эндокринной патологии [3]. В ряде источников утверждается, что первое место среди стойких нарушений менструально-овариального цикла у женщин данной профессиональной группы занимает гиперпролактинемический гипогонадизм [4]. У 54 % женщин этой группы выявлено повышение уровня пролактина крови до $897,3 \pm 101,0$ мМЕ/л [3].

Причины, обуславливающие гиперпролактинемия, разнообразны и делятся на физиологические и патологические. В норме наблюдается при беременности, коитусе, физической нагрузке, сне, стрессе. Патологическая гиперпролактинемия выявляется при повреждениях или опухолях гипоталамуса и гипофиза, при некоторых соматических заболеваниях и приёме лекарственных средств, а также при хроническом стрессе и повышенной физической нагрузке.

В литературе описано, что сверхдальние полёты, длящиеся более 18 часов, повышают утомляемость, а также снижают реакцию и концентрацию внимания. По сравнению с днём, заметное повышение утомляемости отмечается в ночное время суток с 22:00 до 06:00 утра, что может приводить к увеличению концентрации пролактина в сыворотке крови [5, 6].

Некоторые авторы связывают повышение уровня гормонов с десинхронозом. Во время трансмеридианных перелётов, пересекая несколько часовых поясов, человек подвергается сдвигам освещённости окружающей среды, что, в свою очередь, может привести к нарушению суточной секреции гормонов гипоталамо-гипофизарной системы [6].

Однако в 2021 году в исследовании Radowicka M. и соавт. были получены результаты, опровергающие зависимость гиперпролактинемии от смены дня и ночи. Целью исследования являлось определение частоты гиперпролактинемии среди бортпроводников женского пола, выявление факторов, влияющих на секрецию пролактина у женщин, работающих в одном или в нескольких часовых поясах [10].

В работе было выделено несколько групп исследуемых: I – основная (43 человек) и II (5 человек) – сравнения, основная подразделялась на группу Ib – бортпроводники, пересекающие более одного часового пояса, группу Ia – бортпроводники, находящиеся в пределах одного часового пояса. Также учитывалось количество времени в небе на протяжении месяца.

Повышение уровня пролактина было выявлено: в исследуемой группе I в 46 % (19 женщин) случаев, в группе II – в 9 % (5 женщин) случаев. Секреция пролактина в 8 часов утра в основной группе была достоверно выше, чем в группе сравнения: $35,4 \pm 11,8$ нг/мл против $22,6 \pm 16,1$ нг/мл. Бортпроводницы предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла и галакторею [10].

Различий между бортпроводниками, работающими в пределах одного часового пояса или нескольких поясов не было обнаружено. В исследовании установлено, что уровень пролактина будет тем выше, чем больше часов бортпроводница будет проводить в полете: 50 % против 41 % [10].

Несмотря на то, что связь между десинхронозом и уровнем пролактина не наблюдается, нельзя исключить влияние десинхронизации циркадных ритмов на концентрацию других гормонов в крови.

Было проведено исследование, целью которого явилось определение уровня секреции мелатонина у двух групп женщин. В основную группу вошли бортпроводники женского пола, в группу сравнения – учителя. В работе

было установлено, что у бортпроводников вырабатывалось $1,0 \times 10^5$ мелатонина нг/мл в час, в то время как у учителей – $2,8 \times 10^5$ нг/мл в час [7]. Мониторинг активности показал уменьшение продолжительности сна у бортпроводников. Установлена корреляция между десинхронизацией и уровнем мелатонина [7].

В ряде работ установлено, что синтез кортизола – гормона стресса, понижается с ростом трудового стажа. Однако увеличение уровня кортизола в крови отмечалось у бортпроводников, чьи рейсы совершались в пределах одного часового пояса. Данный факт может быть обусловлен частой сменой атмосферного давления, в связи с большим количеством взлетов и посадок [19].

Анализ научной литературы показал, что значимая доля эндокринной патологии у бортпроводников женского пола связана с гипотиреозом. Было выполнено исследование, в котором основную группу составили бортпроводники-женщины, а группу сравнения – женщины, которым предстояло лечение по поводу бесплодия, где основной фактор – мужской. В основной группе уровень ТТГ составил $2,59 \pm 0,5$ мкМЕ/мл, в группе сравнения – $1,52 \pm 0,62$ мкМЕ/мл.

Влияние неблагоприятных факторов труда на вынашивание беременности у бортпроводниц гражданской авиации

Одним из неблагоприятных факторов труда у бортпроводников является воздействие ионизирующего излучения. В научной литературе есть данные о влиянии ионизирующего излучения на репродуктивные исходы. Установлено, что порог ионизирующего излучения, способствующий развитию неблагоприятного течения беременности, составляет 50 мГр. Средние уровни облучения у бортпроводников ниже, чем 50 мГр, но в целом выше, чем у людей, не подвергающихся регулярным полётам, и составляют от 0,7 до 2,0 мГр (эффективная доза = 1,8–5,8 мЗв). Международная комиссия по радиационной защите рекомендует пределы эффективной дозы 20 мЗв/год в среднем за 5 лет (100 мЗв за 5 лет) для радиационных работников и 1 мЗв/год для населения. По мнению Международной комиссии по радиологической защите лётный экипаж подвергается профессиональному воздействию космического излучения. Однако пределов для лётного экипажа не существует. К примеру, в США наибольшая среднегодовая доза облучения работников гражданской авиации составляет 3,07 мЗв по данным на 2006 год. Установлено, что предельная доза у бортпроводниц, планирующих беременность, составляет 1 мЗв, а во время беременности – 0,5 мЗв в месяц [20, 21].

В исследовании Grajewski В. и соавт. было показано, что количество часов полёта более 130 в первом триместре беременности сопряжено с повышением риска выкидыша ($ОШ = 1,7$ [95 % ДИ = 0,95–3,2]). При этом авторы отмечают, что средняя поглощённая доза ионизирующего излучения составляет примерно 0,13 мГр (эффективная доза 0,36 мЗв). Также установлено, что длительность перелетов более

15 часов во время нормального сна, то есть в период с 22:00 до 8:00, также увеличивает риск репродуктивных потерь ($ОШ = 1,5$ [95 % ДИ = 1,1–2,2]) [21].

Риск развития тромбозов вен нижних конечностей у бортпроводниц гражданской авиации

Существуют данные, свидетельствующие о том, что перелёты, продолжительностью 8 часов и более, увеличивают риск тромбоза вен нижних конечностей. Однако риск становится выше, если присутствуют дополнительные неблагоприятные факторы: работа в вертикальном положении и ношение обуви на высоком каблуке, курение, избыточная масса тела и приём гормональных препаратов [22].

Большинство авиакомпаний предъявляют строгие требования к отбору бортпроводников на должности [22]. Важны не только их профессиональные и коммуникативные навыки, но и внешние качества. Некоторые компании строго регламентируют внешний вид бортпроводников женского пола: от телосложения до формы одежды и манер поведения, из-за чего следует исключить факторы курения и избыточной массы тела.

Длительная работа в вертикальном положении и продолжительное ношение высокого каблука агрессивно скажется на структурно-функциональном состоянии вен нижних конечностей бортпроводников: создаётся дополнительная нагрузка на мышцы голени и бедра, что приводит к повышению давления в большой подкожной, малой подкожной, бедренной, подколенной, берцовой венах, в результате чего происходит перерастяжение и деформация стенок сосудов [22].

Одним из факторов, увеличивающим риск тромбозов, является приём гормональных контрацептивов [22, 24]. В Российской Федерации в федеральных авиационных правилах 2002 года приём любых гормональных препаратов (гормональных контрацептивов и препаратов для заместительной гормональной терапии (ЗГТ)) был запрещён [23]. В то время как в руководстве международной организации гражданской авиации приём пероральных контрацептивов является приемлемым во время полётов [21, 22]. Вопрос о приёме оральных контрацептивов у специалистов женского пола в гражданской авиации остаётся малоизученным, что определяет актуальность данного вопроса.

Заключение

Анализ литературы показал, что изучению репродуктивного здоровья бортпроводников женского пола уделяется большое внимание. Количество женщин, работающих в данной сфере, в свою очередь, лишь подчеркивает актуальность этих работ. В то же время целый ряд вопросов, связанных с факторами полёта и женским здоровьем, остаётся малоизученным. Целесообразным является детальное изучение факторов полётов: вибрации, шума, ускорения, гипоксии, перепадов давления, и их влияние на репродуктивную систему специалистов женского пола, работающих в авиации.

Литература [References]

- 1 Цвелев Ю.В., Боченков А.А., Пешков В.В., Голубев А.В. Влияние профессиональной деятельности на состояние здоровья стюардесс. *Журнал акушерства и женских болезней*. 1999;4:12–17. [Tsvelev Yu.V., Bochenkov A.A., Peshkov V.V., Golubev A.V. Effective professional activity in terms of the health of flight attendants. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 1999;4:12–17. (In Russ)].
- 2 Тарасова Е.О. Профессия бортпроводника: преимущества и ограничения. Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. *Социально-экономические науки*. 2017;2:77–91. [Tarasova E.O. Flight attendant profession: advantages and limitations. Bulletin of Perm National Research Polytechnic University. *Socio-economic sciences*. 2017;2: 77–91. (In Russ)].
- 3 Подзолкова Н.М., Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., Шарапова Г.А., Онищенко П.И., Сытник С.И., Курченко И.В. Состояние генеративной функции у бортпроводниц гражданской авиации. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2005;1:33–36. [Podzolkova N. M., Podzolkova N.M., Glazkova O.L., Sharapova G.A., Onishchenko P.I., Sytnik S.I., Kurchenko I.V. The state of the generative function of civil aviation flight attendants. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2005;1:33–36. (In Russ)].
- 4 Алексеева В. М., Глазкова О. Л., Суханова Ю.С., Земляничная Т.В. Состояние здоровья бортпроводниц гражданской авиации и влияющие на него факторы. Гигиена и санитария. 2008;2:56–59. [Alekseeva V. M., Glazkova O. L., Sukhanova Yu.S., Zemlyanitskaya T.V. The state of health of civil aviation flight attendants and factors affecting it. *Hygiene & Sanitation*. 2008;2:56–59. (In Russ)].
- 5 Клинические рекомендации (Клинические рекомендации. Гиперпролактинемия. МКБ 10: E22.1. Возрастная категория: взрослые, дети. Год утверждения: 2021 (пересмотр каждые 3 года).) [Clinical guidelines (Clinical guidelines. Hyperprolactinemia. ICD 10: E22.1. Age category: adults, children. Year of approval: 2021 (reviewed every 3 years).) (In Russ)].
- 6 Sammito S., Cyrol D., Post J. Fatigue and Ability to Concentrate in Flight Attendants During Ultra-Long-Range Flights //High Altitude Medicine & Biology. 2022;23:2:159–164.
- 7 Grajewski B., Nguyen M., Whelan E.I., Cole R., Hein M. Measuring and identifying large-study metrics for circadian rhythm disruption in female flight attendants. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2003;337–346.
- 8 Андреева Е. Н. и др. Нарушение циркадных ритмов–фактор риска развития ожирения и хронической ановуляции у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции*. 2020;26;5. [Andreeva E. N. et al. Disruption of circadian rhythms is a risk factor for the development of obesity and chronic anovulation in women of reproductive age. *Reproduction problems*. 2020;26;5. (In Russ)].
- 9 Бухтияров И.В., Сивочалова О.В., Хоружая О.Г., Конторович Е.П. Нарушения репродуктивного здоровья у работников ночных смен (Обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2016;9:10–14. [Bukhtiyarov I. V. Sivochalova O.V., Khoruzhaya O.G., Kontorovich E.P. Reproductive health disorders among night shift workers (Literature review). *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016;9: 10–14. (In Russ)].
- 10 Radowicka M., Pietrzak B., Wielgoś M. Prolactin secretion pattern among female flight attendants. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2021;34;3.
- 11 Co M., Kwong A. Breast cancer rate and mortality in female flight attendants: a systematic review and pooled analysis. *Clinical Breast Cancer*. 2020;20;5:371–376.
- 12 Kojo K., Pukkala E., Auvinen A. Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. *Occupational and environmental medicine*. 2005;62;7:488–493.
- 13 Тонких О.С., Сотникова Л.С., Гергет О.М., Эль-Акад Е.В., Оккель Ю.В., Драничникова О.С. Комплексное обследование женщин с доброкачественной дисплазией молочной железы на фоне гиперпролактинемии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2013;33;5:42–45. [Tonkikh O.S., Sotnikova L.S., Gerget O.M., El'-Akad E.V., Okkel' Yu.V., Dranichnikova O.S. Comprehensive examination of women with benign breast dysplasia against the background of hyperprolactinemia. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2013;33;5:42–45. (In Russ)].
- 14 Андреева Е.Н., Хамошина М.Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;1:6–10. [Andreeva E.N., Khamoshina M.B. Hyperprolactinemia and diseases of the mammary glands. *Effective pharmacotherapy*. 2010;1:6–10. (In Russ)].
- 15 Co M., Kwong A. Breast cancer rate and mortality in female flight attendants: a systematic review and pooled analysis. *Clinical Breast Cancer*. 2020;20;5:371–376.
- 16 McNeely E., Mordukhovich Ir., Staffa St., Tideman S., Coull S. Cancer prevalence among flight attendants compared to the general population. *Environmental Health*. 2018;17;1:1–9.
- 17 Radowicka M., Pietrzak B., Wielgoś M. Assessment of the occurrence of menstrual disorders in female flight attendants – preliminary report and literature review. *Neuroendocrinol. Lett*. 2013;34;8:809–813.
- 18 Pinkerton L. E. Hein M. J., Jeri L Anderson J. L. , Christianson A., Little M. P., Alice J Sigurdson A. J., Schubauer-Berigan M. K. Melanoma, thyroid cancer, and gynecologic cancers in a cohort of female flight attendants. *American Journal of Industrial Medicine*. 2018;61;7:572–581.
- 19 Radowicka M., Pietrzak B., Wielgoś M. Diurnal Cortisol Rhythm in Female Flight Attendants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18;16:8395.
- 20 National Council on Radiation Protection and Measurements. Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States. Report No. 160. Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). National Council on Radiation Protection and Measurements; Bethesda, MD: 2009.
- 21 Grajewski B., Whelan E.A., Lawson C.C., Hein M. J., Waters M.A., Anderson J.L. et al. Miscarriage among flight attendants. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 2015;26;2:192.
- 22 Stouffer G.A., Gupta R. Deep venous thrombosis: a review of the pathophysiology, clinical features, and diagnostic modalities. *The American journal of the medical sciences*. 2001;322;6:358–364.
- 23 Приказ от 22 апреля 2002 года N 50 Об утверждении Федеральных авиационных правил «Медицинское освидетельствование летного, диспетчерского состава, бортпроводников, курсантов и кандидатов, поступающих в учебные заведения гражданской авиации». [Order No. 50 of April 22, 2002 On Approval of the Federal Aviation Rules "Medical Examination of Flight Personnel, Air Traffic Control Personnel, Flight Attendants, Cadets and Candidates Entering Civil Aviation Educational Establishments". (In Russ)].
- 24 AlSheef M. Abuzied Y., Alzahrani G.R., AlAraj N., AlAqeel N., Aljishi H. et al. Combined Oral Contraceptives and Vascular Thrombosis: A Single Center Experience. *Cureus*. 2022;14;6.

Авторская справка**Дмитренко Анна Руслановна**

Студентка 6 курса факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов.
ORCID 0009-0006-2018-6975; dmitrenkoannaruslanovna@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции и анализ данных исследования, сбор и обработка материала.

Тимошкова Юлия Леонидовна

Канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии.
ORCID 0000-0002-6618-3482; yt6959546@yandex.ru
Вклад автора: разработка концепции и анализ данных исследования, редактирование материала.

Курманбаев Тимур Ерланович

Канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии,
ORCID 0000-0003-0644-5767
Вклад автора: разработка концепции и анализ данных исследования, сбор и обработка материалов.

Author's reference**Anna R. Dmitrenko**

A 6th-year student of the Faculty of Training and Improvement of civilian medical (pharmaceutical) specialists.
ORCID 0009-0006-2018-6975; dmitrenkoannaruslanovna@mail.ru
Author's contribution: development of the concept and analysis of research data, collection and processing of material.

Yuliya L. Timoshkova

Cand. Sci. (Med.), senior lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology.
ORCID 0000-0002-6618-3482; yt6959546@yandex.ru
Author's contribution: development of the concept and analysis of research data, editing of the material.

Timur E. Kurmanbaev

Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology,
ORCID 0000-0003-0644-5767
Author's contribution: development of the concept and analysis of research data, collection and processing of materials.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.9>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616-001.36

ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ ГРУДИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Е.С. Владимирова, Ф.А. Черноусов, С.А. Бадыгов, С.И. Рей, Г.А. Бердников, Е.В. Клычникова,
О.А. Алексеечкина, И.Е. Попова, Е.Д. Меньшикова

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, Москва, Россия, 129090

Резюме. Актуальность. Современные методы диагностики и лечения пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой, выполнение условий «золотого часа» не решают проблему благоприятного исхода, сепсис и полиорганная недостаточность (ПОН) остаются основной причиной смерти. **Цель исследования:** продемонстрировать возможности комплексной диагностики и лечения с использованием комбинированных методов экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с ПОН после тяжёлой сочетанной травмы груди. **Объект и методы.** Проанализированы результаты диагностики и лечения 20 пострадавших с сочетанной травмой груди. Критерии включения в исследование были следующие: возраст старше 18 лет; тяжёлая сочетанная закрытая травма груди: AIS > 2 на фоне сочетанных повреждений, ISS 28–34 балла, тяжесть состояния по шкале APACHE II свыше 20 баллов, применение методов экстракорпоральной гемокоррекции (МЭГ). **Результаты исследования.** У пациентов на фоне тяжёлой сочетанной травмы груди показана тяжесть течения полиорганной недостаточности и определена эффективность комбинированных методов экстракорпоральной гемокоррекции (МЭГ), особенности проявлений ПОН и динамика изменений показателей на фоне проводимого комплексного лечения. Основным методом диагностики ПОН являлась клинично-лабораторная картина с учётом коагулологических, биохимических нарушений, биомаркеров воспаления и инструментальная оценка КТ лёгких и УЗИ картина состояния parenchymatous органов груди и живота. **Выводы.** Комплексный подход к ведению пострадавших с ПОН, включающий раннее проведение МЭГ, способствует снижению интоксикации, стабилизации состояния и увеличивает продолжительность жизни.

Ключевые слова: сочетанная травма груди, полиорганная недостаточность, диагностика, лечение, методы экстракорпоральной гемокоррекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Владимирова Е.С., Черноусов Ф.А., Бадыгов С.А., Рей С.И., Бердников Г.А., Клычникова Е.В., Алексеечкина О.А., Попова И.Е., Меньшикова Е.Д. Полиорганная недостаточность у пациентов с сочетанной травмой груди: диагностика и лечение. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):93–104. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.9>

MULTIPLE ORGAN FAILURE IN PATIENTS WITH COMBINED BREAST INJURY: DIAGNOSIS AND TREATMENT

E.S. Vladimirova, F.A. Chernousov, S.A. Badygov, S.I. Rey, G.A. Berdnikov, E.V. Klychnikova,
O.A. Alekseechkina, I.E. Popova, E.D. Men'shikova

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Abstract. Relevance. Modern methods of diagnosis and treatment of victims with severe combined trauma, the fulfillment of the conditions of the "golden hour" do not solve the problem of a favorable outcome, sepsis and multiple organ failure (PON) remain the main cause of death. The purpose of the study. To study the possibilities of complex diagnostics and treatment using combined methods of extracorporeal hemocorrection in patients with PON after severe combined breast injury. **Object and methods.** The results of diagnosis and treatment of 20 victims with combined chest injury were analyzed. The criteria for inclusion in the study were as follows: age over 18 years; severe combined closed chest injury: AIS > 2 on the background of combined injuries, ISS 28–34 points, severity of the condition on the APACHE II scale over 20 points, the use of extracorporeal hemocorrection (MEG) methods. **The results of the study.** In patients with severe combined breast injury, the severity of the course of multiple organ failure is shown and the effectiveness of combined methods of extracorporeal hemocorrection (MEG), the features of manifestations of PON and the dynamics of changes in indicators against the background of complex treatment is determined. The main method of diagnosis of PON was a clinical and laboratory picture, taking into account coagulological, biochemical disorders, biomarkers of inflammation and instrumental assessment of CT of the lungs and ultrasound picture of the state of parenchymal organs of the chest and abdomen. **Conclusions.** An integrated approach to the management of victims with PON, including early MEG, helps to reduce intoxication, stabilize the condition and increases life expectancy.

Keywords: combined breast injury, multiple organ failure, diagnosis, treatment, methods of extracorporeal hemocorrection.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Vladimirova E.S., Chernousov F.A., Badygov S.A., Rey S.I., Berdnikov G.A., Klychnikova E.V., Alekseechkina O.A., Popova I.E., Men'shikova E.D. Multiple organ failure in patients with combined breast injury: diagnosis and treatment. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):93–104. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.9>



Актуальность

Современные методы диагностики и лечения пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой, выполнение условий «золотого часа» не решают проблему благоприятного исхода, сепсис и полиорганная недостаточность (ПОН) остаются основной причиной смерти [1–5]. В условиях травмы и кровопотери сложная динамическая реакция организма, наблюдаемые иммунологические нарушения в ранние сроки при отсутствии видимой инфекции, нарушение баланса в системе прооксиданты/антиоксиданты, активация свёртывающей и угнетение противосвёртывающей системы, дисфункция эндотелия и клеток органов и тканей приводят к развитию ранних осложнений сепсиса и ПОН [6–13].

Повреждённые клетки и ткани способствуют активации комплемента [14], выходу C_{3a} , C_{5a} , эндотелиальной активации. Гиперактивированные системы обороны приводят к несбалансированной иммунной реакции, разрегулированной коагуляции, нарушениям перфузии, микроциркуляции, дисфункции барьера и клеток с изменением микробиома. Дисфункция клетки, вызванная воспалением, белковые альтерации и изменения микробиома [15] способствуют развитию сепсиса и ПОН [16–18]. В дополнение к гемодинамическим изменениям, гипоксии, нарастающая иммунная супрессия и белковый катаболизм в ранние сроки травматического периода – один из главных компонентов развития ПОН.

В современных условиях, после выведения пациента из шока, помимо инструментального контроля травмированных органов и тканей, назначения антибактериальных препаратов, терапевтические подходы ограничиваются заместительной терапией.

За последние десятилетия накопилось значительное количество экспериментальных и клинических исследований, посвящённых применению методов экстракорпорального очищения крови в лечении ПОН, сепсиса, септического шока. Применение продлённых и продолжительных методов заместительной почечной терапии по почечным и «внепочечным показаниям» позволяет корректировать нарушения водного и/или электролитного балансов и кислотно-основного равновесия, осуществлять коррекцию системной воспалительной реакции, гиперкатаболизма, нарушений терморегуляции, удаление миоглобина, продуктов повреждения клеток, что способствует устранению факторов прогрессирования ПОН. Возможность элиминации липополисахарида (ЛПС) воздействовать на пусковые звенья патогенеза сепсиса и модулировать иммунный ответ с помощью селективной гемосорбции эндотоксина представляет значительный интерес [19–24].

Цель исследования: продемонстрировать возможности комплексной диагностики и лечения с использованием комбинированных методов экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с ПОН после тяжёлой сочетанной травмы груди.

Объект и методы

Проанализированы результаты диагностики и лечения 20 пострадавших с сочетанной травмой груди, находившихся на лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с 2020 по 2022 г.

Критерии включения в исследование были следующие:

- сочетанные повреждения груди и других анатомических областей;
- возраст старше 18 лет;
- перелом трёх и более рёбер с ушибом, разрывом лёгкого;
- $AIS_{thorax} > 2$ на фоне сочетанных повреждений;
- ISS 28–34 балла;
- индекс Альговера 0,9–1,9;
- тяжесть состояния по шкале APACHE II свыше 20 баллов;
- применение комбинированных методов экстракорпоральной гемокоррекции (МЭГ).

В процессе исследования все пациенты были разделены на две группы (табл. 1). Первую группу составили 12 пострадавших, поступивших в институт в первые часы от момента травмы, когда выполняли условия «золотого часа», вторую – 8 человек, переведённые из других учреждений на 2–6 сутки после травмы. У всех пациентов в процессе нахождения в стационаре развился сепсис (септический шок) в соответствии с критериями Sepsis-3 [25] в среднем на 7 (4–9) сутки посттравматического периода.

При анализе данных пострадавших выявлено, что пациенты II группы были моложе, медиана возраста в I группе составляла 48,5 лет, во II – 38,0 лет, женщин было 16,7 % и 25 % соответственно (табл. 1). Пострадавшие II группы не имели сопутствующих заболеваний. По механизму травмы наиболее часто в I группе наблюдали падение с высоты свыше 3 метров (75 %); во II – поездную травму (50 %). При анализе повреждений грудной клетки у всех пациентов обеих групп выявлены переломы рёбер, у пациентов I группы чаще встречались пневмо- и гемоторакс – 83,3 % и 66,7 % соответственно, во II группе – 50 % и 25 % соответственно. Во II группе у всех пациентов диагностирован ушиб лёгких, что значимо чаще, чем у пациентов I группы ($p = 0,041$). В I группе чаще встречались травма костей таза и позвоночника. Тяжёлая черепно-мозговая травма (ЧМТ) встречалась у 41,7 % пострадавших I группы и 37,5 % II группы. Пациенты были сопоставимы по шкале оценки тяжести повреждения (Injury Severity Score – ISS), в обеих группах медиана баллов составила 29,5.

Алгоритм диагностики включал: осмотр пациента, инструментальные (рентген, УЗИ, КТ) и лабораторные методы исследования.

КТ выполняли как стандартный метод диагностики и контроля за динамикой процесса. Специальной подготовки для проведения экстренного исследования не требовалось. Все исследования проводили по стандартному протоколу. Для исключения повреждения магистральных сосудов, достоверной оценки состояния лёгочной ткани и внутриплеврального содержимого исследование дополняли внутривенным введением контрастного препарата.

Таблица 1. Распределение пострадавших по тяжести и механизму травмы**Table 1.** Distribution of victims by severity and mechanism of injury

Показатели	I группа (n = 12)	II группа (n = 8)	P
Возраст, лет	48,5 (37,5; 59,5)	38,0 (26,0; 42,0)	0,089
Пол, м/ж	10/2	6/2	1,0
АIS _{Thorax} , баллы	3 (2,5; 3,5)	3,0 (2,0; 3,0)	0,461
ISS, баллы	29,5 (19,5; 34,0)	29,5 (22,5; 36,5)	0,856
ИВЛ, n (%)	12 (100)	8 (100)	
Сопутствующие заболевания			
сахарный диабет, n (%)	1 (8,3)	0	1,0
ожирение, n (%)	2 (16,7)	0	0,495
бронхиальная астма, n (%)	2 (16,7)	0	0,495
трансплантация печени	1 (8,3)	0	1,0
Механизм травмы			
автотравма, n (%)	1 (8,3)	4 (50)	0,109
поездная травма, n (%)	1 (8,3)	0	1,0
мотоциклетная травма, n (%)	0	1 (12,5)	0,4
падение с высоты свыше 3м, n (%)	9 (75)	3 (37,5)	0,1675
сдавление плитой, n (%)	1 (8,3)	0	1,0
Травма груди			
перелом ребер, n (%)	12 (100)	8 (100)	-
пневмоторакс, n (%)	10 (83,3)	4 (50)	0,161
гемоторакс, n (%)	8 (66,7)	2 (25)	0,170
ушиб легких, n (%)	6 (50)	8 (100)	0,041
Повреждение подключичной артерии, n (%)	1 (8,3)	0	
Травма опорно-двигательного аппарата			
травма костей таза, n (%)	5 (41,7)	2 (25)	0,642
позвоночник, n (%)	6 (50)	3 (37,5)	0,670
ЧМТ			
тяжелая, n (%)	5 (41,7)	3 (37,5)	1,0
легкая, n (%)	2 (16,7)	3 (37,5)	0,347

Примечание. Данные представлены медианой (25 и 75 перцентили), n – количество пациентов, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЧМТ – черепно-мозговая травма. Значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни и точного двухстороннего критерия Фишера.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили на ультразвуковых приборах среднего класса с конвексным 3,5 мГц и линейным 7,5 мГц датчиками. Оценивали состояние паренхиматозных органов на предмет травматических повреждений по стандартной методике, определяли наличие свободной жидкости. Проводили ежедневный контроль за состоянием внутренних органов с измерением их линейных размеров, а также доплерографические исследования кровотока печени и почек. С этой целью измеряли ствол воротной вены, ЛСК (линейная скорость кровотока, см/сек), диаметр СПА (собственной печеночной артерии), ЛСК по СПА, ПИ (пульсативный индекс) и ИР (индекс резистентности) по СПА, ПСИ (печеночно-сосудистый индекс), оценивали состояние печеночных вен, исследовали артериальный кровоток в паренхиме почек с изменением ИР.

У всех пациентов в плазме крови определяли следующие показатели системы гемостаза: уровень протромбина по Квику (ПТ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена по Клауссу (ФГ) и уровень D-димера, которые выполняли на автоматическом коагулометре «ACL Top 700», Instrumentation laboratory (США). Общий (клинический) анализ в цельной

венозной крови проводили на гематологическом анализаторе «ADVIA 2120i», Bayer, (США). Рассчитывали коэффициенты, отражающие выраженность воспалительного процесса: НЛС – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов (Нейтр. абс./Лимф. абс.); ТЛС – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (Тромб./Лимф. абс.); индекс системного воспаления – отношение произведения абсолютного числа тромбоцитов и нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов (Тромб.*Нейтр. абс./Лимф. абс.). Биохимический анализ сыворотки крови выполняли на биохимическом анализаторе «Olympus AU2700», Beckman Coulter (США). Исследования проводили на 1, 3, 7 и 14 стуки после поступления пациента в стационар. В качестве контрольной группы (норма) обследовали 25 практически здоровых людей, медиана возраста которых составила 32 [25; 39] года, а соотношение мужчины/женщины – 17/8.

Бактериологическое исследование назначали в 1, 3 сутки после поступления, в дальнейшем – по необходимости. Посевы производили на стандартные питательные среды общепринятыми методами (согласно действующей нормативной документации). Идентификацию выделенных микроорганизмов и определение чувствительности к антибактериальным препаратам выполняли с

использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40 (Beckman Coulter, США). Этиологическую роль выделенных микроорганизмов оценивали, используя показатель «заражаемости», – количество пациентов с инфекционными процессами, протекавшими с участием конкретных микроорганизмов вне зависимости от кратности выявления возбудителя в динамике лечения. Суммарные значения показателей заражаемости могут превышать 100 %, так как в большинстве исследованных проб микроорганизмы присутствовали в ассоциациях. Исследовано 222 пробы биоматериалов (отделяемое нижних дыхательных путей (ОНДП), кровь, моча, раневое отделяемое и т.д.). В 133 пробах отмечен рост микроорганизмов различной таксономической принадлежности, выделен 181 бактериальный изолят.

Лечебные мероприятия включали катетеризацию центральных вен, дренирование плевральной полости, инфузионную и трансфузионную терапию, назначение вазопрессоров, при развитии инфекционных осложнений использовали антибактериальную терапию. Всем пациентам проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через трахеостомическую трубку. Длительность ИВЛ составила в среднем 8–12 суток. Пострадавшим выполняли экс-

тренные и экстренно отсроченные оперативные вмешательства (открытые, миниинвазивные, остеосинтез конечностей и костей таза) (табл. 2). Всем пациентам I группы выполняли дренирование плевральной полости, во отличие от II группы – 37,5 % ($p = 0,004$), чаще выполняли лапаротомию, торакотомию, остеосинтез костей таза, но различия не были статистически значимыми.

Методы заместительной почечной терапии (ЗПТ) начинали у 91,7 % пациентов I группы и у всех пациентов II группы после выведения из шока и выполнения оперативных вмешательств (табл. 2). Основными показаниями к использованию методов ЗПТ являлись: острое почечное повреждение (ОПП) с развитием 2–3 стадии по критериям KDIGO [26] и, так называемые, «внепочечные показания»: сепсис, септический шок, острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), коррекция водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, системного воспаления, «цитокинового шторма», гиперкатаболизма, тяжелых нарушений терморегуляции. Время от поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) до применения методов ЗПТ статистически значимо не различалось, медиана составила 6 дней в I группе и 5 дней во II группе.

Таблица 2. Оперативные вмешательства и применение методов экстракорпоральной гемокоррекции у пострадавших

Table 2. Surgical interventions and the use of extracorporeal hemocorrection methods in victims

Показатели	I группа (n = 12)	II группа (n = 8)	P
Экстренные и экстренно отсроченные оперативные вмешательства			
Дренирование плевральной полости, n (%)	12 (100)	3 (37,5)	0,004
Лапаротомия, n (%)	3 (25)	1 (12,5)	0,619
Лапароскопия, n (%)	2 (16,7)	1 (12,5)	1,0
Торакотомия, n (%)	3 (25)	0	0,242
Торакоскопия, n (%)	2 (16,7)	2 (25)	1,0
Остеосинтез костей таза, n (%)	5 (41,7)	2 (25)	0,642
Остеосинтез конечности, n (%)	2 (16,7)	2 (25)	1,0
Сонно-подключичное протезирование, n (%)	1 (8,3)	0	1,0
Методы заместительной почечной терапии и экстракорпоральной гемокоррекции			
Применение методов ПЗПТ, n (%)	11 (91,7)	8 (100)	1,0
Время от поступления в ОРИТ до начала процедур ПЗПТ, сут.	6,0 (2;10)	5 (1,7; 8,5)	0,716
Гемофильтрация/гемодиализ, а (%)	9 (19,6)	15 (30,6)	0,245
Гемодиализация, а (%)	37 (80,4)	34 (69,4)	0,245
Всего количество процедур ПЗПТ, а	46	49	–
Количество процедур ПЗПТ у 1 пострадавшего	4,0 (2,0; 6,0)	3,5 (1,5; 9,0)	0,934
Длительность процедур ПЗПТ, час	14,0 (12;24)	23,0 (14;24)	0,016
Достигнутая доза ПЗПТ, мл/кг/час	28,3(18,7;47,1)	39,2 (23,5;54,2)	0,098
Использовались процедуры афереза, n (%)	7 (58,3)	2 (25,0)	0,197
Количество процедур афереза, (ПО/СПФ)	14/3	0/3	0,017
Объем удаленной плазмы (ПО), мл	3000 (3000;4700)	0	0,002
Объем удаленной плазмы (СПФ), мл	6000 (3600; 6500)	5100 (4500; 6000)	0,875
Время от поступления в ОРИТ до начала процедур афереза, сут.	6,0 (4,5;9,0)	11,0 (10,0;12)	0,159
Селективная гемосорбция липополисахаридов, n (%)	4 (33,3)	4 (50)	0,648
Время от поступления в ОРИТ до начала процедур селективной гемосорбции липополисахаридов, сут.	11,5 (8,5;13,5)	10,5 (9,0; 14,5)	0,789
Количество процедур селективной гемосорбции липополисахаридов	4	5	–
Длительность процедур селективной гемосорбции липополисахаридов, час	5,0 (1,3; 8,0)	8,0 (8,0;8,0)	0,092

Примечание: ПЗПТ – продленная/продолжительная заместительная почечная терапия, ПО – плазмообмен, СПФ – селективная плазмодифiltrация, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии. Данные представлены Ме (Q1; Q3), n – количество больных, а – количество процедур. Значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни и точного двухстороннего критерия Фишера.

При анализе использования методов продленной/продолжительной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) у пациентов I и II групп выявлено, что гемофильтрация/гемодиализ реже применялись у пациентов I группы – 19,6 % и 30,6 % соответственно, а гемодиализация во II группе – 80,4 % и 69,4 % соответственно, $p = 0,245$. Всего выполнено 46 процедур ПЗПТ у пострадавших I группы и 49 во II группе, количество процедур у одного пострадавшего не различались, медиана составила 4 и 3,5 соответственно. У пациентов II группы длительность процедур значимо выше, чем в I группе, – 23,0 и 14 часов соответственно ($p = 0,016$), также различались и достигнутая доза ПЗПТ – 39,2 и 28,3 мл/кг/час, $p = 0,098$. Таким образом необходимо отметить, что у пациентов II группы применялась более интенсивная стратегия ЗПТ.

Процедуры афереза, такие как плазмообмен (ПО), селективная пламофильтрация (СПФ), выполняли с целью коррекции печёночной недостаточности, коагулопатии, элиминации миоглобина и других токсических субстанций у пациентов с рабдомиолизом, развитием гнойно-септических осложнений чаще у пациентов I группы – 58,3 %, чем во II – 25 %. Их начинали раньше у пациентов I группы – через 6 и 11 суток от поступления в ОРИТ соответственно. Процедуры ПО выполнялись только у пациентов I группы с объёмом удалённой плазмы 3000 мл. Проведено 3 процедуры СПФ у пациентов обеих групп с эксфузией 6000 и 5100 мл плазмы соответственно.

При развитии Гр-отрицательного сепсиса и септического шока использовали селективную сорбцию липополисахаридов с использованием гемосорбентов ToraymuXin PMX-20R, Toray Япония и Altec® LPS Adsorber, Altec Швеция у 4 пострадавших в I и II группе, через 11,5 и 10,5 суток соответственно после поступления в ОРИТ, длительность процедур составила 5 и 8 часов соответственно ($p = 0,092$).

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программы Statistica 12 (StatSoft, Inc., США). Все выборки проверялись на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Рассчитывали медиану и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили) Me (Q1; Q3). Для сравнения переменных с нормальным распределением использовали парный t -критерий Стьюдента для независимых выборок. При распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок. Для сравнения категориальных переменных использован точный двухсторонний критерий Фишера. Для анализа выживаемости пациентов использовали метод Каплана – Майера, выполняли log-rank тест для сравнения групп. Полученные результаты признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При анализе инструментальных данных, по тяжести повреждений костного скелета груди в сравниваемых группах травма была однотипной. В I группе при первом КТ лёгких на фоне диффузного уплотнения по типу «матового стекла» имелись отграниченные зоны овальной или неправильной формы с плотностью мягких тканей и крови – это соответ-

ствовало ушибу с разрывом лёгкого и наличием пневмоторакса – у 10 пациентов, гемоторакса – в 8 случаях. В последующем при контрольном КТ было отмечено появление новых инфильтративных изменений в зоне ушиба. У пациентов II группы уже при первом КТ при поступлении в институт наряду с травматическими изменениями лёгких в нижних долях были уплотнения лёгочной ткани с сохранением воздушности бронхов, что соответствовало воспалительной инфильтрации. Судить о тяжести травмы лёгочной ткани во второй группе было трудно, так как ко времени поступления в институт присоединялись воспалительные изменения.

В I группе по мере динамического наблюдения через 7–10 дней в очагах ушибов лёгких по данным КТ регресса не наблюдали. У 2 пострадавших при осложнённой массивной кровопотере острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) развивался на 4–6-е сутки после травмы.

Во II группе пострадавшие поступали в институт в зависимости от тяжести травмы лёгочной ткани на ИВЛ. Воспалительные изменения в лёгких при поступлении были подтверждены данными КТ у всех госпитализированных.

Пациентам с диагностической целью выполнены различные КТ исследования с внутривенным введением контрастного вещества (КВ), что могло в дальнейшем способствовать развитию контраст-индуцированной нефропатии. Так, в I группе выполнено 9 исследований с введением в среднем 100,0 мл КВ, во II группе 6 пациентам введено в среднем $103,0 \pm 8,3$ мл КВ.

Как в I, так и II группах при УЗИ и УЗДГ в течение 1–2 суток с момента поступления в стационар краниокаудальный размер печени был в среднем 13,0–15,0 см (норма). В 30 % случаев отмечено сужение просвета СПА до 2,8–3,4 мм (норма 4–5 мм), снижение ЛСК по СПА до 27–38 см/сек (норма 40–45 см/сек). Воротная вена не расширена, печёночные вены в пределах нормы. Селезенка не увеличена, размеры почек в пределах нормы ИР – 0,6–0,65, что свидетельствует о перенесённом шоке.

С 3 по 7 сутки отмечено постепенное увеличение размеров печени в среднем на 9 %. В эти сроки выявлено увеличение ЛСК по СПА в пределах 80–135 см/сек, ИР в среднем составил 0,68–0,7. Снижение значения ПСИ наблюдалось до 14–16 при норме 17,2, что свидетельствует о дисфункции печени, нарушении печёночной гемодинамики. Одновременно с увеличением размеров печени отмечено увеличение размеров селезенки с 10,0 до 14,0–15,0 см по длине (норма 8,0–10,0 см), а также расширение воротной вены до 14–17 мм (норма 10–12 мм), происходит формирование портальной гипертензии.

В 50 % случаев размеры почек – 12–13,0 см по длине, толщина паренхиматозного слоя – 1,2–2,0 см, ИР – 0,7 (норма 0,6–0,65).

На 8–15 сутки сохранялось увеличение размеров печени, селезенки, почек, портальная гипертензия, отмечалось сужение печёночных вен до 3–6 мм (у 5 пациентов), имелось увеличение печени (КВ правой доли печени до 19,0–21,0 см), селезенки до 14,0 см, расширение диаметра воротной вены – до 14–17 мм, и сужение печёночных вен – до 3–6 мм, повышение ЛСК по СПА до 85–135 см/сек и ИР – до 0,7–0,8,

что свидетельствовало о выраженных признаках дисфункции печени. Размеры почек у этих пациентов были увеличены до 13–14 см с утолщением паренхиматозного слоя до 2,1 см средней и повышенной эхогенности с гипоехогенными зонами, отёком пирамид, с повышением ИР 0,7–0,72 с признаками нарушения перфузии органа. Эти изменения соответствовали токсическим изменениям почек, нарушению их перфузии.

У 20 пациентов с применением методов экстракорпоральной гемокоррекции ПСИ с первых суток был снижен, а далее, на протяжении первой недели, оставался сниженным несмотря на проведение МЭГ.

Таким образом, на фоне увеличения размеров печени, селезенки, формирования портальной гипертензии в сроки со 2 до 14 дня наблюдалось снижение линейной скорости кровотока по воротной вене, повышение линейной скорости кровотока по собственной печёночной артерии и увеличение показателя индекса резистентности более 0,7, снижение показателя ПСИ. Эти данные свидетельствовали о артериализации печёночного кровотока, централизации кровообращения, органной дисфункции печени. Токсические изменения наблюдали в почках.

Проводимые МЭГ существенно не влияли на изменение кровотока в печени и почках на протяжении всего периода лечения.

При бактериологическом обследовании у пациентов обеих групп наиболее часто обнаруживали грамотрицательные бактерии рода *Acinetobacter* (у 70,0 % обследованных I группы и у 100,0 % во II), *Klebsiella pneumoniae* (у 70,0 % и 87,5 % соответственно), а также *Pseudomonas aeruginosa* (40,0 % и 37,5 % соответственно). Грамположительные микроорганизмы чаще были представлены различными видами стафилококков: *Coagulase-negative*

staphylococci обнаружены у 30,0 % и 25,0 % обследованных, а *Staphylococcus aureus* у 10,0 % и 25,0 % соответственно в I и II группах. *Enterococcus spp.* были выделены из различных биоматериалов у 20,0 % I группы и у 37,5 % II группы. Частота встречаемости представителей других родов и видов была значительно ниже и колебалась в пределах 10,0–12,5 %.

Таким образом, различий в этиологической структуре инфекционных осложнений между двумя группами пациентов нами не было обнаружено. Ведущими возбудителями являлись грамотрицательные бактерии *Acinetobacter spp.*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*.

При оценке динамики параметров пострадавших выявлено что, у пациентов обеих групп сохранялась достаточная фильтрационная функция почек на протяжении 10 суток после поступления пациентов в ОРИТ. Респираторный индекс (РИ) в I и II группах при поступлении в ОРИТ имел низкое значение – 226 и 182 мм рт. ст. соответственно. Несмотря на респираторную терапию, ИВЛ, применение МЭГ на протяжении 10 суток, отмечалось нарастание явлений ОРДС со снижением РИ до 160 и 133 мм рт. ст. соответственно.

При оценке показателей гемостаза наблюдали статистически значимое снижение уровня ПТ, увеличение МНО, удлинение ПТВ и повышение уровня D-димера относительно нормы на протяжении всего срока исследования (табл. 4), что свидетельствовало о схожести механизмов развития нарушений системы гемостаза, независимо от сроков проведения экстракорпоральных методов детоксикации. Применение аферезных технологий у пациентов с сочетанной травмой груди, осложнённой развитием ПОН, приводит к более быстрой нормализации коагуляционного гомеостаза, если в группе I уровень D-димера снизился на 7 сутки с 32,5 мкг/мл до 8,7 мкг/мл, то во II группе снижение было незначительным – с 23,4 до 17,9 мкг/мл.

Таблица 3. Динамика параметров пациентов в течении 10 суток после поступления в ОРИТ

Table 3. Dynamics of patient parameters within 10 days after admission to the intensive care unit

Показатель	Группа	Этапы исследования					
		Исходно	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Диурез (мл/сут.)	1	2000 (1000; 3000)	2350 (900; 3100)	2300 (600; 3500)	2600 (2400; 2800)	2770 (100; 3700)	3370 (2000; 5700)
	2	2780 (2400; 3200)	3650 (2800; 4100)	4100 (2800; 6200)	3070 (1700; 4300)	2860 (3000; 3500)	3400 (3000; 4000)
Респираторный индекс, мм рт. ст.	1	226 (153; 271)	190 (124; 217)	164 (133; 192)	160 (144; 191)	189 (184; 211)	160 (118; 192)
	2	182 (161; 192)	165 (157; 184)	183 (167; 196)	164 (140; 197)	156 (125; 180)	133 (45; 192)

Примечание: данные представлены Ме (Q1; Q3), n – количество пациентов.

Таблица 4. Показатели системы гемостаза у пациентов с сочетанной травмой груди и развитием ПОН

Table 4. Indicators of the hemostasis system in patients with combined breast injury and the development of multiple organ failure

Показатель	Норма	Сутки			
		1	3	7	14
Группа 1					
ПТ, %	91 [84; 99]	68,3 [61,5; 84,0]*	62,1 [48,7; 74,0]*	59,1 [44,9; 73,9]*	71,8 [62,2; 82,9]*
МНО	1,05 [1,00; 1,10]	1,37 [1,16; 1,48]*	1,39 [1,28; 1,88]*	1,43 [1,29; 2,12]*	1,27 [1,17; 1,42]*
ПТВ, сек	10,3 [9,2; 12,5]	15,8 [13,7; 16,7]*	18,5 [15,2; 21,5]*	16,4 [14,7; 18,5]*	15,7 [13,7; 17,4]*
АЧТВ, сек	27,1 [26,5; 28,2]	23,8 [20,7; 26,9]*	26,6 [25,3; 30,6]	27,9 [26,4; 33,6]	29,8 [23,3; 35,0]
ТВ, сек	14,6 [12,7; 15,8]	20,3 [17,6; 20,9]*	16,0 [15,3; 17,6]	15,7 [15,2; 17,3]	15,8 [15,2; 17,8]
ФГ, г/л	2,36 [2,09; 2,88]	1,35 [1,13; 1,86]*	3,28 [2,45; 3,98]*•	5,34 [3,69; 5,80]*•	4,94 [3,73; 5,30]*•
D-димер, мкг/мл	0,17 [0,17; 0,23]	32,50 [18,38; 39,42]*	9,37 [6,54; 12,93]*	8,65 [8,57; 26,89]*	7,38 [5,22; 10,47]*
Группа 2					
ПТ, %	91 [84; 99]	70,8 [58,6; 73,1]*	66,3 [47,7; 70,1]*	67,7 [59,6; 72,1]*	55,7 [54,2; 59,3]*
МНО	1,05 [1,00; 1,10]	1,34 [1,31; 1,58]*	1,46 [1,31; 1,81]*	1,38 [1,31; 1,56]*	1,56 [1,49; 1,61]*
ПТВ, сек	10,3 [9,2; 12,5]	16,0 [15,0; 16,7]*	17,7 [15,3; 20,6]*	16,7 [15,1; 17,8]*	17,6 [16,8; 18,3]*
АЧТВ, сек	27,1 [26,5; 28,2]	22,9 [20,4; 24,2]*	27,1 [23,6; 28,7]	28,9 [27,5; 30,8]*•	26,0 [24,7; 26,8]
ТВ, сек	14,6 [12,7; 15,8]	17,1 [14,8; 18,2]	16,4 [15,6; 17,3]	18,4 [17,1; 18,8]*	15,6 [15,0; 15,8]
ФГ, г/л	2,36 [2,09; 2,88]	2,51 [1,41; 4,02]	4,05 [3,47; 4,98]*	4,05 [3,10; 4,50]*	3,57 [2,98; 4,05]*
D-димер, мкг/мл	0,17 [0,17; 0,23]	23,39 [22,17; 30,00]*	15,69 [7,00; 23,34]*	17,90 [6,31; 29,84]*	9,32 [8,35; 10,30]*

Примечания: * p < 0,05 относительно нормы; • p < 0,008 относительно первых суток (внутригрупповое сравнение по четырём точкам).

В клиническом анализе крови в обеих группах пациентов наблюдали схожие изменения: статистически значимое снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита, увеличение количества лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов, НЛС и индекса системного воспаления, отсутствие статистически значимого изменения ТЛС относительно нормы на протяжении всего периода исследования (табл. 5). Таким образом, время поступления пациентов в стационар не привело к значимым изменениям гематологических показателей у пациентов с сочетанной травмой груди.

В биохимическом анализе сыворотки крови в обеих группах пациентов также наблюдали следующие изменения: статистически значимое увеличение уровня прокальцитонина и СРБ, концентрации глюкозы, активности АЛТ и АСТ, снижение уровня общего белка и альбумина, отсутствие статистически значимого изменения активности

α -амилазы по сравнению с нормой на протяжении всего периода исследования (табл. 6). Как в I группе, так и во II группе, концентрация билирубина общего была статистически значимо повышена относительно нормы на 7 и 14 сутки, концентрация билирубина прямого – повышена на 3, 7 и 14 сутки, а билирубина непрямого – только на 14 сутки. В I группе концентрация мочевины статистически значимо увеличивалась по сравнению с нормой в течение всего срока исследования, концентрация креатинина – на 1 и 7 сутки. Во II группе концентрация мочевины статистически значимо повышалась относительно нормы на 1, 7 и 14 сутки, а концентрация креатинина статистически значимо не отличалась от нормы на протяжении всего периода исследования. В группе I, по сравнению со II группой, отмечали статистически значимо более высокое значение концентрации глюкозы на 1-е сутки.

Таблица 5. Гематологические показатели у пациентов с сочетанной травмой груди и развитием ПОН
Table 5. Hematological parameters in patients with combined breast injury and the development of multiple organ failure

Показатель	Норма	Сутки			
		1	3	7	14
Группа 1					
Гемоглобин, г/л	145 [135; 149]	105 [85; 124]*	77 [76; 88]*	98 [82; 103]*	90 [87; 91]*
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,75 [4,55; 5,24]	3,24 [2,75; 4,19]*	2,62 [2,55; 2,91]*	3,36 [2,86; 3,52]*	3,10 [2,95; 3,33]*
Гематокрит, %	41,1 [38,8; 43,2]	32,3 [25,8; 38,8]*	24,2 [22,5; 26,8]*	28,6 [25,9; 32,0]*	26,7 [25,4; 27,4]*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,58 [5,18; 6,29]	13,87 [8,95; 16,69]*	9,89 [7,14; 14,30]*	8,69 [5,68; 10,13]	13,20 [7,20; 18,30]*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1–6	8 [5; 11]	15 [10; 21]	14 [8; 29]	5 [5; 9]
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47–72	72 [70; 74]	75 [69; 78]	59 [51; 65]	78 [76; 82]■
Эозинофилы, %	0,5–5,0	0 [0; 0]	0 [0; 0]	2 [2; 5]•	1 [0; 2]
Базофилы, %	0–1,8	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Лимфоциты, %	19–37	14 [9; 20]	6 [4; 8]	9 [5; 12]	5 [4; 7]
Моноциты, %	3–11	2 [2; 5]	3 [2; 8]	6 [5; 9]	4 [2; 7]
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,30 [2,80; 4,18]	10,61 [7,40; 12,62]*	8,47 [5,97; 11,85]*	6,35 [3,23; 8,14]*	12,50 [5,83; 16,40]*
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,80 [1,60; 1,98]	1,39 [0,79; 2,68]	0,48 [0,40; 0,93]*•	0,41 [0,33; 0,83]*	0,60 [0,35; 0,70]*•
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,34 [0,29; 0,44]	0,65 [0,38; 0,84]*	0,70 [0,32; 0,86]	0,60 [0,41; 0,91]*	0,80 [0,30; 0,80]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	248 [228; 274]	186 [110; 193]*	106 [73; 109]*	99 [62; 123]*	150 [122; 281]
Тромбоциты, %	0,19 [0,18; 0,21]	0,16 [0,08; 0,18]*	0,08 [0,06; 0,10]*	0,09 [0,05; 0,10]*	0,13 [0,11; 0,25]
НЛС	1,94 [1,43; 2,38]	5,11 [3,30; 10,18]*	18,41 [11,26; 19,27]*•	8,40 [6,70; 26,39]*	22,67 [9,17; 28,00]*•
ТЛС	146,58 [112,89; 168,59]	81,40 [50,18; 164,82]	150,00 [106,32; 198,72]	159,58 [100,00; 304,05]	255,71 [156,11; 453,33]
Индекс системного воспаления	484,56 [381,95; 577,46]	924,05 [584,95; 1810,05]*	1371,00 [586,80; 2220,89]*	816,75 [580,70; 2242,33]*	3367,38 [2575,83; 3416,00]*
Группа 2					
Гемоглобин, г/л	145 [135; 149]	88 [83; 111]*	82 [80; 93]*	85 [77; 92]*	78 [75; 82]*
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,75 [4,55; 5,24]	2,99 [2,87; 3,56]*	2,80 [2,63; 3,13]*	2,82 [2,70; 3,03]*	2,65 [2,50; 2,83]*
Гематокрит, %	41,1 [38,8; 43,2]	27,3 [25,5; 35,5]*	24,2 [23,3; 26,8]*	24,6 [22,8; 26,2]*	22,4 [21,3; 23,8]*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,58 [5,18; 6,29]	16,62 [12,91; 19,90]*	10,00 [7,98; 13,45]*	17,70 [12,20; 21,78]*	15,45 [11,60; 18,75]*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1–6	8 [6; 10]	8 [5; 24]	16 [15; 21]•	10 [7; 12]
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47–72	78 [68; 81]	72 [64; 81]	70 [57; 72]	79 [71; 84]
Эозинофилы, %	0,5–5,0	0 [0; 1]	2 [1; 3]	2 [1; 4]	2 [1; 2]
Базофилы, %	0–1,8	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1 [0; 3]
Лимфоциты, %	19–37	10 [6; 13]	7 [6; 10]	6 [4; 7]	7 [5; 9]
Моноциты, %	3–11	5 [3; 5]	3 [2; 6]	2 [2; 5]	5 [3; 6]
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,30 [2,80; 4,18]	12,10 [11,43; 16,53]*	8,65 [6,78; 10,75]*	13,75 [9,73; 18,80]*	13,50 [10,43; 15,65]*
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,80 [1,60; 1,98]	1,42 [0,62; 2,73]	0,50 [0,38; 0,63]*	0,55 [0,38; 0,70]*	0,75 [0,65; 1,00]*
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,34 [0,29; 0,44]	0,90 [0,48; 1,08]*	0,50 [0,20; 0,80]	0,85 [0,48; 1,30]*	0,60 [0,30; 1,23]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	248 [228; 274]	263 [135; 283]	135 [88; 173]*	62 [39; 122]*	107 [75; 171]
Тромбоциты, %	0,19 [0,18; 0,21]	0,18 [0,13; 0,24]	0,09 [0,07; 0,11]*	0,06 [0,03; 0,11]*	0,11 [0,09; 0,16]
НЛС	1,94 [1,43; 2,38]	11,88 [6,70; 20,05]*	18,08 [10,81; 28,75]*	22,09 [15,19; 40,29]*	15,64 [13,69; 17,15]*
ТЛС	146,58 [112,89; 168,59]	148,14 [82,82; 374,81]	229,58 [143,20; 404,79]	126,19 [111,88; 194,29]	117,59 [66,54; 268,31]
Индекс системного воспаления	484,56 [381,95; 577,46]	2118,58 [1526,13; 4272,52]*	1592,70 [1371,39; 2346,25]*	2913,00 [1186,38; 3398,11]*	1700,77 [813,03; 3031,69]*

Примечания: * $p < 0,05$ относительно нормы; • $p < 0,008$ относительно 1-х суток (внутригрупповое сравнение по четырём точкам); ■ $p < 0,008$ относительно 7-х суток (внутригрупповое сравнение по четырём точкам); жирным шрифтом обозначены различия показателей ($p < 0,05$) по соответствующим точкам при сравнении двух групп.

Таблица 6. Биохимические показатели у пациентов с сочетанной травмой груди и развитием ПОН**Table 6.** Biochemical parameters in patients with combined breast injury and the development of multiple organ failure

Показатель	Норма	Сутки			
		1	3	7	14
Группа 1					
Прокальцитонин, нг/мл	0,07 [0,05; 0,12]	–	3,34 [1,42; 20,19]*	25,31 [2,93; 156,73]*	13,13 [10,04; 14,19]*
СРБ, мг/л	0,7 [0,4; 1,7]	41,6 [33,8; 57,7]*	182,0 [126,0; 193,0]*	218,5 [183,5; 290,3]*	188,0 [151,8; 262,0]*
Общий белок, г/л	71,42 [69,50; 74,94]	55,55 [50,25; 63,25]*	53,40 [46,90; 54,44]*	51,00 [49,48; 52,68]*	53,80 [52,00; 55,00]*
Альбумин, г/л	43,12 [41,69; 44,53]	33,55 [25,63; 35,43]*	24,90 [24,00; 29,65]*	21,30 [18,73; 23,73]*•	19,00 [18,00; 22,80]*•
Билирубин общий, мкмоль/л	11,75 [9,44; 14,53]	7,40 [5,80; 13,88]	15,80 [10,75; 28,45]	48,45 [21,00; 120,15]*•	99,65 [63,25; 193,75]*••
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,37 [2,10; 2,52]	2,05 [1,70; 3,10]	6,35 [3,48; 19,68]*	20,30 [10,97; 110,60]*	88,60 [45,70; 158,53]*••
Билирубин непрямой, мкмоль/л	9,12 [7,64; 10,53]	5,45 [4,05; 10,13]	10,40 [8,50; 11,90]	13,05 [8,43; 22,15]	19,10 [12,10; 23,55]*
Мочевина, ммоль/л	4,79 [3,64; 5,96]	6,81 [5,31; 9,38]*	7,77 [4,61; 14,01]*	12,80 [8,48; 19,41]*	10,09 [8,19; 21,02]*
Креатинин, мкмоль/л	77,24 [72,56; 91,68]	115,22 [96,38; 138,30]*	122,23 [61,96; 194,85]	130,01 [89,74; 161,94]*	78,20 [48,65; 183,61]
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,55; 5,26]	11,25 [9,94; 14,88]*	8,62 [7,35; 11,02]*	6,83 [5,63; 10,11]*	10,43 [7,70; 14,60]*
АЛТ, Ед/л	13,9 [11,4; 16,0]	101,0 [83,0; 230,5]*	118,2 [94,0; 158,5]*	78,5 [61,0; 119,0]*	39,0 [34,0; 48,0]*••
АСТ, Ед/л	18,4 [16,4; 20,9]	174,0 [108,5; 271,0]*	236,0 [114,0; 409,0]*	109,5 [95,3; 134,5]*	73,0 [60,0; 85,0]*
α-амилаза, Ед/л	61,7 [48,0; 80,4]	84,0 [42,0; 177,0]	96,0 [62,5; 220,3]	78,0 [36,0; 92,0]	68,0 [61,0; 90,0]
Группа 2					
Прокальцитонин, нг/мл	0,07 [0,05; 0,12]	3,38 [1,31; 4,51]*	9,27 [6,11; 25,90]*	20,81 [9,66; 37,87]*	3,04 [2,34; 100,67]*
СРБ, мг/л	0,7 [0,4; 1,7]	112,0 [69,2; 153,0]*	142,0 [109,7; 170,0]*	188,0 [168,8; 240,0]*	134,0 [132,5; 149,5]*
Общий белок, г/л	71,42 [69,50; 74,94]	54,65 [50,33; 58,00]*	49,00 [48,00; 55,11]*	48,60 [46,90; 53,10]*	53,10 [51,50; 54,65]*
Альбумин, г/л	43,12 [41,69; 44,53]	25,85 [21,60; 30,10]*	25,25 [24,53; 26,95]*	22,45 [20,48; 24,75]*	22,00 [21,53; 23,48]*
Билирубин общий, мкмоль/л	11,75 [9,44; 14,53]	8,55 [4,88; 14,05]	15,70 [12,19; 20,65]	54,65 [21,62; 97,58]*••	88,90 [23,40; 166,50]*
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,37 [2,10; 2,52]	4,25 [1,75; 6,90]	4,70 [3,60; 6,20]*	34,60 [13,43; 71,51]*••	53,05 [25,18; 101,85]*
Билирубин непрямой, мкмоль/л	9,12 [7,64; 10,53]	5,65 [3,93; 11,88]	9,46 [7,05; 11,90]	11,14 [9,05; 18,69]	35,30 [15,95; 84,78]*
Мочевина, ммоль/л	4,79 [3,64; 5,96]	6,33 [5,21; 12,49]*	7,19 [4,33; 9,16]	11,34 [7,69; 18,98]*	21,14 [9,35; 31,33]*
Креатинин, мкмоль/л	77,24 [72,56; 91,68]	85,65 [57,14; 166,06]	95,52 [76,47; 110,33]	85,65 [64,92; 167,72]	49,00 [33,20; 100,11]
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,55; 5,26]	9,12 [7,35; 10,50]*	8,05 [7,13; 8,49]*	7,39 [6,47; 10,52]*	10,70 [9,05; 22,97]*
АЛТ, Ед/л	13,9 [11,4; 16,0]	78,0 [43,5; 103,0]*	74,0 [61,0; 86,0]*	50,5 [41,3; 77,6]*	69,0 [47,0; 93,8]*
АСТ, Ед/л	18,4 [16,4; 20,9]	155,0 [56,8; 209,5]*	122,0 [78,5; 165,5]*	60,0 [52,0; 170,6]*	65,5 [40,3; 95,3]*
α-амилаза, Ед/л	61,7 [48,0; 80,4]	86,0 [54,0; 105,0]	96,5 [63,3; 120,8]	60,5 [43,5; 74,3]	69,0 [62,0; 81,0]

Примечания: * $p < 0,05$ относительно нормы; • $p < 0,008$ относительно 1-х суток (внутригрупповое сравнение по четырём точкам); ▲ $p < 0,008$ относительно 3-х суток (внутригрупповое сравнение по четырём точкам); жирным шрифтом обозначены различия показателей ($p < 0,05$) по соответствующим точкам при сравнении двух групп.

И так, несмотря на различие в сроках поступления пациентов после момента травмы, у пациентов обеих групп почти все исследованные коагулологические, гематологические и биохимические показатели значительно отличались от нормы, но не различались между группами.

Необходимо учитывать, что методы ЗПТ в I и II группах начинали на 6 и 5 сутки от времени поступления в ОРИТ соответственно, процедуры афереза – на 6 и 11 сутки соответственно и селективную гемосорбцию липополисахаридов на 11,5 и 10,5 сутки. Таким образом, точки 1 и 3 сутки рассматриваются как значения до процедур гемокоррекции, 7 сутки – это время начало применения МЭГ и 14 сутки – после использования МЭГ. На фоне применения МЭГ отмечалось снижение маркеров системного воспаления ПКТ – в 1,9 и 6,1 раз соответственно, СРБ – на 13,7 % и 28,7 % соответственно, уменьшался уровень креатинина, цитолитических ферментов. При этом, несмотря на использования процедур афереза, нарастали явления печёночной недостаточности, увеличивался уровень общего билирубина у пациентов обеих групп, преимущественно за счёт прямой фракции. Таким образом, при выборе стратегии применения МЭГ у пациентов с тяжёлой сочетанной травмой груди необходимо рассматривать возможность их комплексного применения с целью элиминации веществ различной молекулярной массы, что позволяет воздействовать на патогене-

тические механизмы развития и прогрессирования сепсиса, а также предупреждать возникновение тяжёлых, а порой и тотальных, осложнений синдрома ПОН.

При анализе исходов лечения выявлено, что у пациентов обеих групп развилась полиорганная недостаточность (дыхательная, сердечно-сосудистая, коагулопатия и энцефалопатия, печёночно-почечная) (табл. 7). У всех пострадавших течение заболевания осложнялось развитием пневмонии и сепсиса. Госпитальная летальность у этой крайне тяжёлой группы пациентов составила 83,3 % в I группе и 87,5 % во II группе ($p = 0,923$) (рис. 1), длительность госпитализации составила 15,5 и 14,5 суток соответственно.

Обсуждение

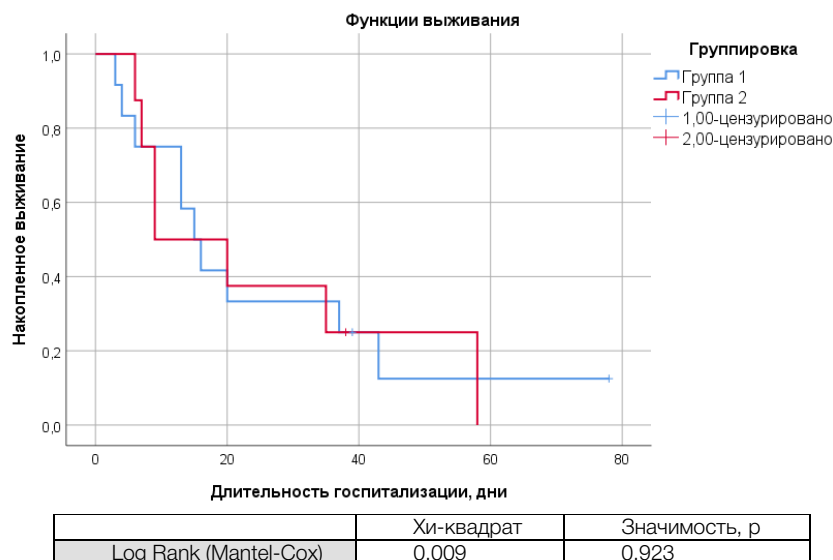
У пострадавших с сочетанной травмой груди динамическое наблюдение ПОН на основании комплексного лучевого обследования и клинико-лабораторного исследования определяло количественные и качественные параметры состояния органов и тканей. Показатель «золотого часа» существенно не влиял на развитие и течение ПОН в обеих группах.

Ведущими возбудителями инфекции у пострадавших в условиях нарастающей антибиотикорезистентности, по нашим и литературным данным, остаются грамм отрицательные бактерии (*Acinetobacter spp.*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*).

Таблица 7. Исходы у пациентов исследуемых групп
Table 7. Outcomes in patients of the studied groups

Показатели	I группа (n = 12)	II группа (n = 8)	P
Полиорганная дисфункция			
Сердечно сосудистая, n (%)	12 (100)	8 (100)	–
Дыхательная, n (%)	12 (100)	8 (100)	–
Почечная, n (%)	9 (75)	6 (75)	1,0
Печеночная, n (%)	8 (66,7)	6 (75)	1,0
Коагулопатия, n (%)	12 (100)	8 (100)	–
Энцефалопатия, n (%)	12 (100)	8 (100)	–
Осложнения			
Пневмония, n (%)	12 (100)	8 (100)	–
Сепсис, n (%)	12 (100)	8 (100)	–
Тромбоз вен нижних конечностей, n (%)	2 (16,7)	1 (12,5)	1,0
Хилоторакс, n (%)	1 (8,3)	0	1,0
Псевдомембранозный колит, n (%)	1 (8,3)	0	1,0
Тромбоз плечевой артерии, n (%)	1 (8,3)	0	1,0
Гнойный менингит, n (%)	0	1 (12,5)	0,4
Длительность госпитализации, дни	15,5 (9,5; 38,0)	14,5 (8,0; 36,5)	0,969
Госпитальная летальность, n (%)	10 (83,3)	7 (87,5)	0,923

Примечание. Данные представлены Me (Q1; Q3), n – количество пациентов; для сравнения летальности использовали метод Каплана – Майера, выполняли log-rank тест; для сравнения длительности госпитализации использовали тест Манна – Уитни, категориальные переменные – точный двухсторонний критерий Фишера.

**Рисунок 1.** Сравнение выживаемости в исследуемых группах с помощью метода Каплана – Майера
Figure 1. Comparison of survival in the study groups using the Kaplan – Mayer method

Существуют общепринятые показания к немедленному началу заместительной почечной терапии у пациентов с ОПП, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и/или электролитного балансов и кислотно-основного равновесия [26, 27]. Два метаанализа показали улучшение результатов лечения пациентов с сепсисом при использовании гемофильтрации/гемодиафильтрации [28, 29]. Комбинация гемофильтрации и гемоперфузии с различными сорбентами хотя и сопровождалась снижением относительного риска (ОР) смерти до 0,63, но отличия не были статистически значимыми. Таким образом, у пациентов с сепсисом, септическим шоком, полиорганной недостаточностью возможно применение продолжительной/продлённой гемофильтрации/гемодиафильтрации как по «внепочечным показаниям», так и при 1 и 2 стадиях ОПП. Авторы ряда работ предлагают персонализированный подход к инициации ЗПТ для каждого

конкретного пациента с оценкой пользы и возможных рисков [30, 31]. В нашей работе МЭГ чаще назначались уже при развитии сепсиса, септического шока и ПОН. Более раннее начало применения как ЗПТ, так и других МЭГ, способствует удалению эндотоксинов и других PAMP молекул до того, как они активируют лейкоциты и запустят каскады системного воспаления. Снижение уровня цитокинов и других DAMP молекул ниже токсического порога приводит к ограничению местных эффектов цитокинов, восстанавливает градиент интерлейкинов и хемотаксис лейкоцитов в сторону инфицированной ткани, уменьшает нагрузку на систему мононуклеарных фагоцитов и органы естественной детоксикации [32]. Возможно, необходимо начинать МЭГ, не дожидаясь развернутой картины септического шока и полиорганной дисфункции, если у пострада-

давших выявляются декомпенсированные нарушения обмена веществ, требующие постоянного контроля над объёмами жидкости и метаболизмом пациента.

В последние годы активно исследуются у пациентов с сепсисом гемофильтры/диализаторы с повышенными сорбционными свойствами и/или высокой точкой отсечения.

При применении диализаторов из полуволоконного полимера полиметилметакрилата (PMMA, Toray Industries, Inc., Япония) в ряде исследований показано удаление провоспалительных цитокинов, уменьшение дозы вазопрессоров, увеличение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ при сепсис-индуцированном остром респираторном дистресс синдроме [33].

Диализаторы oXiris (Baxter, США), основанные на полиакрилонитрильной мембране, покрытой полиэтиленмином, за счёт изменения заряда на поверхности мембраны с резко отрицательного на положительный, характеризуются комбинированным сорбционным эффектом и способны удалять как цитокины, так и липополисахарид, что делает обоснованным их применение при ОПП у пациентов с граммотрицательным сепсисом и септическим шоком. Ряд рандомизированных и ретроспективных моноцентровых исследований показали достоверное снижение уровня эндотоксина и цитокинов при проведении ЗПТ с использованием диализатора oXiris у пациентов с септическим шоком, что сопровождалось улучшением клинической картины: снижением баллов по шкале SOFA, стабилизацией параметров гемодинамики и снижением уровня лактата [34, 35].

Диализаторы с высокой точкой отсечения, так называемые НСО-мембраны (High Cut-Off), позволяют элиминировать цитокины во время процедур продолжительного гемодиализа. Так, при использовании мембраны EMIc2 (Fresenius Medical Care) с коэффициентом отсечения 45 кДа выявлено увеличение клиренса ряда цитокинов, улучшение параметров гемодинамики [36, 37].

В последние годы значительное количество исследований посвящено оценке эффективности применения селективной сорбции эндотоксина. Большинство из них в качестве гемосорбента использовали колонку ToraymuXin, Toray Industries, Inc., Япония, в которой полимиксин В адсорбирован на полистироловой мембране (PMX), среди них два крупных рандомизируемых, контролируемых исследования. Исследование «ABDOMIX», не показало снижения летальности у пациентов с абдоминальным сепсисом [38]. 90-дневная летальность в группе PMX составила 33,6 % и 23,8 % в контрольной группе. В процессе проведения этого исследования полностью выполнить обе процедуры гемоперфузии удалось только у 69,8 % пациентов. В исследовании «EUPHRATES» при первичном анализе 28-дневная летальность не различалась в основной и кон-

трольной группе и составила 37,7 % и 34,5 % соответственно [39]. Только в последующем анализе, исключив пациентов с активностью эндотоксина более 0,89 у.е., выявлено статистически значимое снижение 28-дневной летальности в группе PMX, составившее 26,1 % по сравнению с контрольной группой 36,8 % [40].

В метаанализе 2019 г. оценивалось применение различных МЭГ у пациентов с сепсисом [28]. При использовании PMX отмечалось снижение летальности, ОР 0,87. В то же время, при анализе исследований с низким риском предвзятости, проведённых в США и Европе, различия в летальности не подтверждаются. А в подгруппе исследований, проведённых после 2010 г., использование PMX сопровождалось увеличением летальности, ОР 1,22. При применении других гемосорбентов Adsorba-300 (Baxter, США), Altec LPS Adsorber адсорбер (Altec Medical AB, Швеция); Cytosorb (CytoSorbents Corporation, США), HA-330 (Lizhu Industries, Китай) и Matisse EN 500 (Fresenius, Германия) не выявлено различий в летальности, ОР 0,81. В другом метаанализе 2021 г. [29], 17 исследований, посвящённых применению PMX, показали снижение летальности по сравнению с контрольной группой (34,9 % и 42,8 % соответственно, $p < 0,001$), также эффективными оказались не полимиксиновые сорбенты, ОР 0,32. Тем не менее, авторы метаанализов считают, что результаты недостаточно доказательны из-за малых размеров выборок, и требуются дополнительные исследования.

В нашем исследовании у пострадавших с тяжёлой травмой, осложнённой сепсисом, септическим шоком и ПОН, использование комплекса МЭГ хотя и сопровождалось уменьшением выраженности ССВР и протезированием ряда функции и систем, но не способствовало значимому снижению летальности у этой крайне тяжёлой группы пациентов.

Выводы

Раннее выполнение КТ, УЗДГ органов груди и живота у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой (ISS 28 и выше) наряду с клинико-биохимическими изменениями даёт возможность прогнозировать развитие ПОН и определяет показания к раннему проведению МЭГ.

Комплексный подход к ведению пострадавших с ПОН, включающий раннее проведение МЭГ, способствует снижению интоксикации и стабилизации состояния, увеличивает продолжительность жизни.

Выбор стратегии применения МЭГ у пациентов с тяжёлой сочетанной травмой груди позволяет воздействовать на патогенетические механизмы развития и прогрессирование сепсиса, а также предупреждать возникновение тяжёлых осложнений синдрома полиорганной недостаточности.

Литература [References]

- 1 Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, et al.; Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. Epidemiology and factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29, 829 patients from the Trauma Registry of German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med.* 2011;39(4):621-628. PMID: 21242798 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d3df>
- 2 AlRawahi AN, AlHinai FA, Doig CJ, Ball CG, Dixon E, Xiao Z, et al. The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review. *Crit Care.* 2019;23(1):390. PMID: 31796098 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2669-1>
- 3 Honore PM, David C, Attou R, Redant S, Gallerani A, De Bels D. Procalcitonin to allow early detection of sepsis and multiple organ failure in severe multiple trauma: beware of some confounders. *Crit Care.* 2020;24(1):9. PMID: 31910884 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2729-6>

- 4 Honoré PM, Jacobs R, De Waele E, Van Gorp V, Spapen HD. Evaluating sepsis during continuous dialysis: are biomarkers still valid? *Blood Purif.* 2014;38(2):104–105. PMID: 25342547 <https://doi.org/10.1159/000363497>
- 5 van Wessem KJP, Leenen LPH. Reduction in mortality rates of postinjury multiple organ dysfunction syndrome: a shifting paradigm? a prospective population-based cohort study. *Shock.* 2018;49(1):33–38. PMID: 28682941 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000938>
- 6 Булава Г.В. Патогенетические механизмы органной дисфункции при тяжелой сочетанной травме. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2023;12(1):92–98. [Bulava GV. Pathogenetic Mechanisms of Organ Dysfunction in Severe Concomitant Trauma. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2023;12(1):92–98. (In Russ)] <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-92-98>
- 7 Lush CW, Kvietys PR. Microvascular dysfunction in sepsis. *Microcirculation.* 2000;7(2):83–101. PMID: 10802851 <https://doi.org/10.1038/sj.mn.7300096>
- 8 Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Clin.* 2017;33(2):245–258. PMID: 28284293 <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.001>
- 9 Said-Sadier N, Ojcius DM. Alamins, inflammasomes and immunity. *Biomed J.* 2012;35(6):437–449. PMID: 23442356 <https://doi.org/10.4103/2319-4170.104408>
- 10 Minutoli L, Puzzolo D, Rinaldi M, Irrera N, Marini H, Arcoraci V, et al. ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation in brain, heart, kidney, and testis ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2183026. PMID: 27127546 <https://doi.org/10.1155/2016/2183026>
- 11 McKee CA, Lukens JR. Emerging roles for the immune system in traumatic brain injury. *Front Immunol.* 2016;7:556. PMID: 27994591 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00556>. eCollection 2016.
- 12 Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol.* 2015;194(3):855–860. PMID: 25596299 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402513>
- 13 Reijla B, Horstmann JP, Konradowitz K, Jurida K, Schaible A, Neunaber C, et al. Nlrp1 inflammasome is downregulated in trauma patients. *J Mol Med.* 2015;93(12):1391–1400. PMID: 26232934 <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1320-0>
- 14 Helling H, Stephan B, Pindur G. Coagulation and complement system in critically ill patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;61(2):185–193. PMID: 26410872 <https://doi.org/10.3233/CH-151993>
- 15 Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775–787. PMID: 26903336 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
- 16 Takala A, Jousela I, Jansson SE, Oikola KT, Takkunen O, Orpana A, et al. Markers of systemic inflammation predicting organ failure in community-acquired septic shock. *Clin Sci (London).* 1999;97(5):529–538. PMID: 10545303 <https://doi.org/10.1042/cs0970529>
- 17 Takeda K. Evolution and integration of innate immune recognition systems: The Toll-like receptors. *J Endotoxin Res.* 2005;11(1):51–55. PMID: 15826379 <https://doi.org/10.1179/096805105225006687>
- 18 Howard BM, Kornblith LZ, Christie SA, Conroy AS, Nelson MF, Campion EM, et al. Characterizing the gut microbiome in trauma: significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2017;2(1):e000108. PMID: 29766103 <https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000108>. eCollection 2017.
- 19 Karasu E, Nilsson B, Köhl J, Lambris JD, Huber-Lang M. Targeting Complement Pathways in Polytrauma-and Sepsis-Induced Multiple-Organ Dysfunction. *Front Immunol.* 2019;10:543. PMID: 30949180 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00543>. eCollection 2019.
- 20 Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, Idowu TO, Busch M, Wiesner O, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care.* 2018;22(1):285. PMID: 30373638 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2220-9>
- 21 Nguyen T, Carcillo J. Bench-to-bedside review: thrombocytopenia-associated multiple organ failure – a newly appreciated syndrome in the critically ill. *Crit Care.* 2006;10(6):235. PMID: 17096864 <https://doi.org/10.1186/cc5064>
- 22 Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(23): 2445–2452. PMID: 19531784 <https://doi.org/10.1001/jama.2009.856>
- 23 David S, Bode C, Putensen C, Welte T, Stahl K. Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock. *Intensive Care Med.* 2021;47(3):352–354. PMID: 33471132 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06339-1>
- 24 Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П., Попов Д.А., Плющ М.Г., Гордеев С.Д. и др. Новая концепция сочетанного применения экстракорпоральных методов гемокоррекции в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций. *Анестезиология и реаниматология.* 2015;(5):75–80. [Yarustovskiy MB, Abramyan MV, Krotenko NP, Popov DA, Plyushch MG, Gordееv SL, et al. New concept of combined application of extracorporeal hemocorrection methods in complex intensive therapy of severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015;(5):75–80. (In Russ)]
- 25 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- 26 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1–126. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf> [Accessed May 26, 2023]
- 27 Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020;98(2):294–309. PMID: 32709292 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.020>
- 28 Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, Cassina T, Landoni G. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology.* 2019;131(3):580–593. PMID: 31246600 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002820>
- 29 Snow TAC, Littlewood S, Corredor C, Singer M, Arulkumaran N. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: a Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Blood Purif.* 2021;50(4-5):462–472. PMID: 33113533 <https://doi.org/10.1159/000510982>
- 30 Chen JY, Chen YY, Pan HC, Hsieh CC, Hsu TW, Huang YT, et al. Accelerated versus watchful waiting strategy of kidney replacement therapy for acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Kidney J.* 2022;15(5):974–984. PMID: 35498901 <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac011>. eCollection 2022 May.
- 31 Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10281):1293–1300. PMID: 33812488 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00350-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00350-0)
- 32 Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(6):401–417. PMID: 36823168 <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00683-3>
- 33 Kishikawa T, Fujieda H, Sakaguchi H. Comprehensive analysis of cytokine adsorption properties of polymethyl methacrylate (PMMA) membrane material. *J Artif Organs.* 2022;25(4):343–349. PMID: 35301606 <https://doi.org/10.1007/s10047-022-01323-6>
- 34 Broman ME, Hansson F, Vincent JL, Bodellsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220444. PMID: 31369593 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220444>. eCollection 2019.
- 35 Guan M, Wang H, Tang X, Zhao Y, Wang F, Zhang L, et al. Continuous Renal Replacement Therapy with Adsorbing Filter oXiris in Acute Kidney Injury with Septic Shock: A Retrospective Observational Study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:789623. PMID: 35463014 <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.789623>. eCollection 2022.
- 36 Ferrari F, Husain-Syed F, Milla P, Lorenzin A, Scudeller L, Sartori M, et al. Clinical Assessment of Continuous Hemodialysis with the Medium Cutoff EMIC[®]2 Membrane in Patients with Septic Shock. *Blood Purif.* 2022;51(11):912–922. PMID: 35263746 <https://doi.org/10.1159/000522321>
- 37 Lumlertgul N, Hall A, Camporota L, Crichton S, Ostermann M. Clearance of inflammatory cytokines in patients with septic acute kidney injury during renal replacement therapy using the EMIC2 filter (Clic-AKI study). *Crit Care.* 2021;25(1):39. PMID: 33509215 <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03476-x>

- 38 Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al.; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):975-984. PMID: 25862039 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
- 39 Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al.; EUPHRATES Trial Investigators. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(14):1455-1463. PMID: 30304428 <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
- 40 Klein DJ, Foster D, Schorr CA, Kazempour K, Walker PM, Dellinger RP. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:218. PMID: 24916483 <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-218>

Авторская справка

Владимирова Елизавета Семеновна

Д-р мед. наук, научный консультант отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
ORCID 0000-0002-7088-8645

Вклад автора: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Черноусов Федор Александрович

Д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
ORCID 0000-0002-1159-5367

Вклад автора: концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Бадыгов Станислав Альбертович

Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для экстренных больных.
ORCID 0000-0002-3529-2344

Вклад автора: редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Рей Сергей Игоревич

Канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
ORCID 0000-0001-7802-2283

Вклад автора: концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Бердников Геннадий Анатольевич

Канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
ORCID 0000-0002-3726-3256

Вклад автора: сбор и обработка материала, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Клычникова Елена Валентиновна

Канд. мед. наук, заведующая научным отделением «Клинико-биохимическая лаборатория экстренных методов исследования».

Вклад автора: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи.

Алексеечкина Ольга Анатольевна

Канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики.
ORCID 0000-0002-1265-8032

Вклад автора: сбор и обработка материала, редактирование статьи.

Попова Ирина Евгеньевна

Канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики.
ORCID 0000-0002-5798-1407

Вклад автора: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи.

Меньшикова Елена Дмитриевна

Канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии.
ORCID 0000-0002-7467-189X

Вклад автора: сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи.

Author's reference

Elizaveta S. Vladimirova

Dr. Sci. (Med.), scientific consultant of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care.
ORCID 0000-0002-7088-8645

Author's contribution: the concept and design of the study, the collection and processing of the material, the writing of the text, editing, approval of the final version of the article.

Fedor A. Chernousov

Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher of emergency Surgery, endoscopy and intensive care.
ORCID 0000-0002-1159-5367

Author's contribution: the concept and design of the study, text editing, approval of the final version of the article.

Stanislav A. Badygov

Head of the Intensive Care Unit for emergency patients.

ORCID 0000-0002-3529-2344

Author's contribution: text editing, approval of the final version of the article.

Sergey I. Rey

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care.
ORCID 0000-0001-7802-2283

Author's contribution: the concept and design of the study, text editing, approval of the final version of the article.

Gennadiy A. Berdnikov

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care.
ORCID 0000-0002-3726-3256

Author's contribution: collection and processing of material, text editing, approval of the final version of the article.

Elena V/ Klychnikova

Cand. Sci. (Med.), Head of the scientific department "Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency research methods".

The author's contribution: the concept and design of the study, the collection and processing of the material, writing the text, editing the article.

Olga A. Alekseechkina

Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of the Department of Radiation Diagnostics.
ORCID 0000-0002-1265-8032

Author's contribution: collection and processing of material, editing of the article.

Irina E. Popova

Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of the Department of Radiation Diagnostics.
ORCID 0000-0002-5798-1407

Author's contribution: the concept and design of the study, the collection and processing of the material, writing the text, editing the article.

Elena D. Men'shikova

Cand. Sci. (Med.), researcher at the Laboratory of Clinical Microbiology.
ORCID 0000-0002-7467-189X

Author's contribution: collection and processing of the material, writing the text, editing the article.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.10>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.131-005.6/.7-06+616.617/.618(073):616.24-002.17+616.379-008.64

РИСК ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И COVID-19

Д.В. Абрамов, А.В. Смолькина

Ульяновский государственный университет, ул. Льва Толстого, д. 42, Ульяновск, Россия, 432017

Резюме. В статье дана оценка сопутствующего сахарного диабета, как фактора риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 в условиях стационара. Проанализированы 123 истории болезни пациентов, проходивших стационарное лечение в госпитале для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией в первую волну COVID-19. В результате были получены данные, что сахарный диабет не является независимым фактором риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, венозные тромбоэмболические осложнения, сахарный диабет, тромбоз легочной артерии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Абрамов Д.В., Смолькина А.В. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):105–108. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.10>

RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND COVID-19

D.V. Abramov, A.V. Smol'kina

Ulyanovsk State University, 42 Lva Tolstogo str., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract. The article assesses concomitant diabetes mellitus as a risk factor for venous thromboembolic complications in patients with covid-19 in hospital settings. We analyzed 123 case histories of patients hospitalized for new coronavirus infection in the first wave of COVID-19. The results showed that diabetes mellitus was not an independent risk factor for venous thromboembolic complications in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, venous thromboembolic complications, diabetes mellitus, pulmonary embolism.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Abramov D.V., Smol'kina A.V. Risk of venous thromboembolic complications in patients with diabetes mellitus and COVID-19. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):105–108. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.10>

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) являются серьёзной клинической проблемой, что обусловлено их чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента. В некоторых исследованиях показано, что одним из факторов риска ВТЭО является сахарный диабет [1].

COVID-19 – заболевание, вызвавшее разрушительную пандемию, начавшуюся в конце 2019 года, связано со значительно повышенным риском тромбозэмболии лёгочной артерии даже у пациентов, получающих профилактическую антикоагулянтную терапию. Склонность к тромбозу при COVID-19 может быть обусловлена как минимум двумя различными, но взаимосвязанными процессами: состоянием гиперкоагуляции, ответственным за тромбоз крупных сосудов и тромбозэмболию, и прямым повреждением сосудов и эндотелия, ответственным за тромбоз микрососудов *in situ*. Поскольку тромбозэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) и пневмония, вызванная COVID-19, имеют много общих признаков и симптомов, диагностика ТЭЛА у пациентов с COVID-19 может быть сложной задачей [2].

В начале пандемии было сделано несколько важных наблюдений о COVID-19: многие пациенты с COVID-19 демонстрируют заметно аномальные параметры коагуляции, особенно повышение уровня D-димера, что коррелирует со смертностью; у пациентов с COVID-19, особенно в отделении интенсивной терапии, наблюдается особенно высокая частота тромботических осложнений, небольшая серия вскрытий умерших пациентов с COVID-19 продемонстрировала высокую частоту как лёгочных макротромбов, так и микротромбов иной локализации, несмотря на профилактическое применение антикоагулянтов [3].

Венозные тромбозэмболические осложнения являются распространённым внутрибольничным заболеванием, возникающим у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) с частотой от 6,6 до 30 %. Современная тромбопрофилактика эффективно снижает риск развития ВТЭ в популяции пациентов ОИТ до 5–15 %. Однако первоначальные отчёты о критически пациентах с COVID-19 в Ухане (Китай) продемонстрировали частоту ВТЭ на уровне 25 %, что выше, чем ожидалось, в популяции с исходно низкой частотой как ВТЭ, так и применения тромбопрофилактики. Сходства были быстро обнаружены в нескольких других группах пациентов. Частота ВТЭО у тяжелобольных голландских пациентов с COVID-19 составила 31 %, у швейцарских пациентов – 32 %. Вскрытие умерших пациентов из Гамбурга (Германия) выявило ранее не подозревавшийся тромбоз глубоких вен у 7 (58 %) из 12 пациентов, а лёгочная эмболия считалась непосредственной причиной смерти 4 пациентов [4].

Наблюдения за предыдущими инфекциями, такими как SARS (вызванный SARS-CoV-1), выявили основную связь между течением заболевания и диабетом. Гипергликемия и предшествующий диабет были идентифицированы как независимые предикторы заболеваемости и смертности. Аналогичным образом, в исследованиях сообщалось о повышенном риске тяжести течения COVID-19 у пациентов с диабетом 2 типа с высокой заболеваемостью и смертностью. Несколько механизмов, лежащих в

основе повышенной тяжести, связаны с нарушением иммунной системы, эндотелиальной дисфункцией, связанной с диабетом, и снижением клиренса вируса у пациентов с диабетом и COVID-19. Популяционное когортное исследование показало резкий рост смертности от COVID-19 среди больных сахарным диабетом (как 1-го, так и 2-го типа) по сравнению с годами до начала пандемии. Плохой гликемический контроль у пациентов, на что указывает HbA1c 59 ммоль/моль (7,6 %) или выше, сильно коррелирует с более высоким уровнем смертности (отношение рисков [HR] = 2,23 при диабете 1 типа и 1,61 при диабете 2 типа). Сообщалось о появлении новых случаев диабета у детей (увеличение на 80 %) во время пандемии COVID-19 [5].

Как уже упоминалось, у пациентов с диабетом и COVID-19 наблюдалось более тяжёлое течение заболевания, и у них были более высокие показатели госпитализации в ОИТ и смертности, чем у пациентов без диабета. В целом, поддержание уровня глюкозы в крови в пределах нормального диапазона улучшило прогноз и выживаемость пациентов с диабетом COVID-19. Сообщалось, что инсулин снижал тяжесть заболевания и показатели смертности у пациентов с диабетом и COVID-19, возможно, из-за его противовоспалительного и иммуномодулирующего действия и снижения уровня глюкозы в крови у пациентов. Однако в других сообщениях утверждается, что введение инсулина пациентам с COVID-19 ухудшало клинический профиль и коррелировало с плохим прогнозом, возможно, из-за опосредованного инсулином ингибирования белка 17, содержащего домен дезинтегрин и металлопротеиназы (ADAM17), тем самым облегчая протеолитическое расщепление, старение и выделение активного эктодомена ACE2 и, таким образом, увеличение доступности и активности ACE2 для инфекции SARS-CoV-2. Напротив, отчёты указывают на несколько преимуществ использования метформина для терапии COVID-19, независимо от его способности снижать резистентность к инсулину и улучшать использование глюкозы, тем самым снижая уровень глюкозы в крови. Имея ограниченную информацию, действительно трудно установить, способствуют ли различия между пациентами и тяжестью заболевания различным эффектам метформина и инсулина, учитывая тот факт, что оба препарата снижают уровень глюкозы в крови. Следовательно, необходимы дополнительные исследования в этом отношении [6].

С одной стороны, сахарный диабет является фактором риска ВТЭО, с другой – сахарный диабет повышает риски тяжёлого течения и летального исхода у пациентов с COVID-19. Однако в некоторых исследованиях сообщалось о парадоксальной тенденции к снижению заболеваемости ВТЭО у больных сахарным диабетом на фоне COVID-19, что, по мнению данных исследователей, связано с протективным действием некоторых препаратов, в частности метформина, которые получают данные пациенты на регулярной основе [6, 7].

Цель исследования: определить, является ли сахарный диабет фактором риска ВТЭО у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Было проанализировано 123 истории болезни пациентов с сахарным диабетом, находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 в госпитале для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией на базе ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть имени заслуженного врача России В.А. Егорова» с 1 мая по 30 декабря 2020 г. Критерии включения: подтверждённый COVID-19 методом ПЦР-диагностики; подтверждённый диагноз «сахарный диабет»; тромбоз глубоких вен (ТГВ), подтверждённый методом компрессионного ультразвукового дуплексного ангиосканирования (ультразвуковой сканер Sonoscape S6PRO); тромбоз лёгочной артерии (ТЭЛА), подтверждённая методом КТ-ангиопульмонографии (компьютерный томограф Siemens Somatom Drive) и/или по результатам патологоанатомического исследования. Контрольную группу составила случайная выборка – 100 историй болезней пациентов без сахарного диабета, находившихся на стационарном лечении в том же стационаре в тот же промежуток времени. Полученные данные были обработаны с помощью пакета статистических программ SPSS.

Результаты

Были получены данные распределения пациентов по популяционным показателям:

- 52 % – мужчины, 48 % – женщины (рис. 1);
- 6,5 % – моложе 35 лет, 41,5 % – от 35 до 60 лет, 43,1 % – от 60 до 75 лет, 8,9 % – старше 75 лет (рис. 2).

Средне тяжёлое течение COVID-19 было у 37,4 % пациентов, тяжёлое течение – у 62,6 % (рис. 3), в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) проходило лечение 30,1 % пациентов, летальность в исследуемой группе составила 26,8 %. Сахарный диабет 1 типа имели 26 % пациентов, которые получали инсулинотерапию в 100 % случаев, коррекция дозы инсулина потребовалась 81 % пациентов, в 18,8 % случаев потребовался перевод на инсулины короткого действия. Сахарный диабет 2 типа имели 74 % пациентов (рис. 4), из них 70,3 % получали пероральные гипогликемические препараты (в 49,2 % случаев это был метформин), 28,6 % пациентов получали инсулинотерапию, а в 29,7 % случаев потребовался перевод с терапии пероральными гипогликемическими препаратами на инсулинотерапию. Индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² имели 69,9 % пациентов.

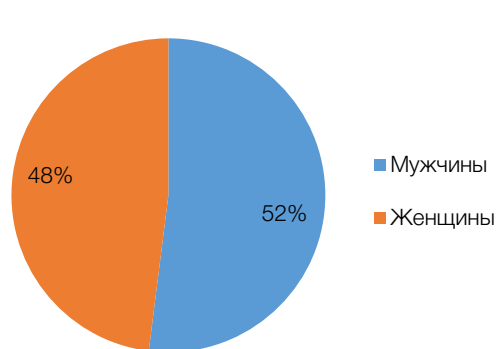


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу
Figure 1. Distribution of patients by gender

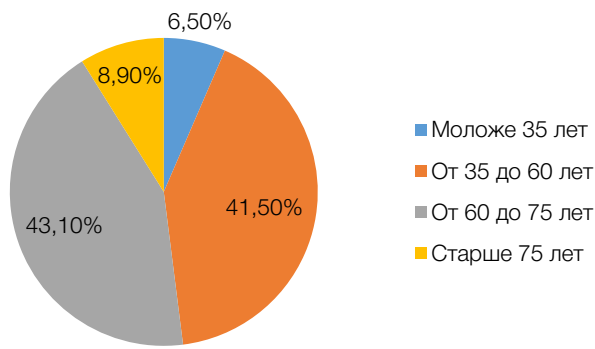


Рисунок 2. Распределение пациентов по возрасту
Figure 2. Distribution of patients by age

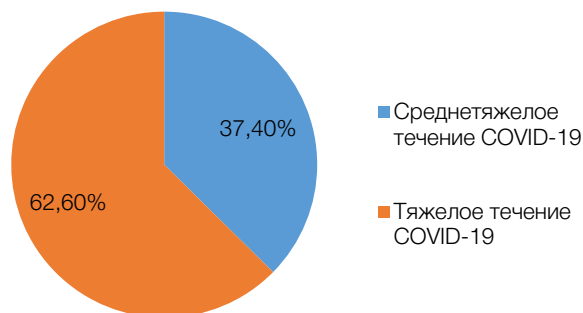


Рисунок 3. Распределение пациентов по течению COVID-19
Figure 3. Distribution of patients along the course of COVID-19

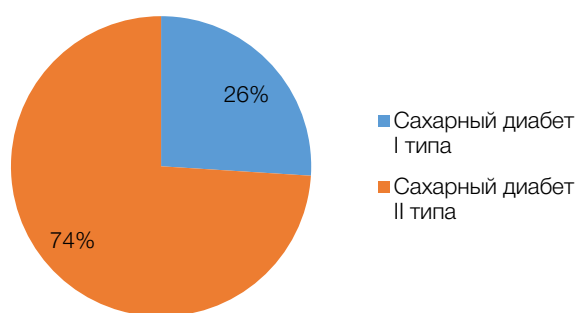


Рисунок 4. Распределение пациентов по типу сахарного диабета
Figure 4. Distribution of patients by type of diabetes mellitus

После поступления в стационар профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин 40 мг в сутки подкожно однократно) получало 91,1 % пациентов, в 6,5 % случаев была продолжена предшествующая терапия новыми оральными антикоагулянтами. Лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин 80 мг два раза в сутки) получало 30,1 % пациентов после перевода в ОРИТ.

ВТЭО выявлены у 13 % больных сахарным диабетом, причём в 75 % случаев это были пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии с тяжёлой сопутствующей патологией и сопутствующим ожирением (в 66,7 % случаев ИМТ был больше 35 кг/м²). Среди пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, летальность от ВТЭО (основная причина смерти – ТЭЛА) составила 100 %. Летальность от ВТЭО среди пациентов инфекционных отделений составила 25 %. В 70 % случаев ТЭЛА подтверждена только по результатам патологоанатомического исследования, в 50 % случаев ТЭЛА была без сопутствующего ТГВ.

Обсуждение

Не смотря на то, что сахарный диабет является фактором риска тяжёлого течения COVID-19, в нашем исследовании

возникновение ВТЭО в группе госпитализированных пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом отмечалось в 16 случаях (13 %), а у пациентов с COVID-19 и без сахарного диабета – в 12 случаях (12 %). Различия показателей, оценённые с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (0,051), были статистически незначимы ($p > 0,05$). Следовательно, шансы развития ВТЭО у пациентов с сахарным диабетом и без него практически одинаковы (95 % ДИ: 0,493–2,440). Связано ли это с протективным действием гипогликемических препаратов или наличием каких-то других факторов, к сожалению, и до настоящего момента остаётся неизвестным. Нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также ожирение повышают риски развития ВТЭО и летального исхода от них.

Выводы

Сахарный диабет является фактором риска тяжёлого течения COVID-19.

Сахарный диабет не является независимым фактором риска ВТЭО у пациентов с COVID-19.

Сопутствующее ожирение у пациентов с сахарным диабетом, а также нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии существенно повышает риск ВТЭО.

Литература/References

- 1 Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Карпов Р.С. Сахарный диабет и тромбоз легочной артерии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012;(2):34–38. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2012-2-34-38>
- 2 Ahuja N., Bhinder J., Nguyen J., Langan T., O'Brien-Irr M., Montross B. et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 infection: risk factors, prevention, and management. *Seminars in Vascular Surgery*. 2021;34(3):101–116. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2021.06.002>
- 3 Mohammad A.M. Ali, Sarah A. Spinler, COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021. 31(3):143–160. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004>
- 4 Andrea T. Obi, Geoffrey D. Barnes, Lena M. Napolitano, Peter K. Henke, Thomas W. Wakefield, Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021.9(1):23–35. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.08.030>
- 5 Al-kuraishy HM, Al-Gareeb Al, Alblihed M, Guerreiro SG, Cruz-Martins N and Batiha GE-S (2021) COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front. Cardiovasc. Med*. 8:644095. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.644095>
- 6 Varghese E, Samuel SM, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D (2021) Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog*. 17(6):e1009634. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009634>
- 7 Xiong X, Chi J, Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2021 May 19;19(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00284-9> PMID: 34011381; PMCID: PMC8132033.

Авторская справка

Абрамов Дмитрий Викторович

Аспирант, кафедра общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии. ORCID 0009-0006-4326-0904; dmdockap@mail.ru
Вклад автора: статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Смолькина Антонина Васильевна

Д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии. ORCID 0000-0001-5140-7757; smolant1@yandex.ru
Вклад автора: концепция и дизайн исследования.

Author's reference

Dmitriy V. Abramov

Postgraduate student, Department of General and Operative Surgery with Topographic Anatomy and Dentistry course. ORCID 0009-0006-4326-0904; dmdockap@mail.ru
Author's contribution: statistical data processing, writing the text of the article.

Antonina V. Smol'kina

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Operative Surgery with topographic anatomy and a course of stomatology. ORCID 0000-0001-5140-7757; smolant1@yandex.ru
Author's contribution: the concept and design of the study.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.11>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 577.125.8:616.24-002.17+616.36-002.2

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Е.И. Темник, Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова

Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099

Резюме. *Цель исследования:* оценить отдельные показатели липидного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) на фоне хронического гепатита С (ХГС) в зависимости от степени тяжести COVID-19 и выраженности фиброза печени. *Объект и методы.* Проведён сравнительный анализ результатов лабораторного обследования пациентов следующих групп: 1-я группа (n = 147) – пациенты с НКИ COVID-19 и ХГС; 2-я группа (n = 81) – пациенты с НКИ COVID-19; 3-я группа, контрольная (n = 94) – пациенты с ХГС, которые не были инфицированы COVID-19. В свою очередь, пациенты первых двух групп были разделены на подгруппы с учётом степени тяжести НКИ: со средней степенью тяжести (А) и с тяжёлым течением (Б). По выраженности фиброза печени пациенты с COVID-19 с ХГС распределены на 3 подгруппы: F1 (слабый фиброз), F2 (умеренный фиброз), F3 (тяжёлый фиброз). В сыворотке крови были оценены показатели липидограммы (общий холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), триглицериды (ТГ), аполипопротеин А1 (Апо А1), аполипопротеин В (Апо В)). Все параметры оценивались в остром периоде, учитывая степень тяжести COVID-19 и степень фиброза печени. *Результаты.* У 100 % обследованных с НКИ COVID-19 с ХГС выявлено снижение Апо А1 и повышение Апо В, соотношения Апо В/Апо А1 независимо от степени тяжести. У пациентов с тяжёлым течением НКИ COVID-19 с ХГС регистрировались выраженные изменения липидного спектра: повышение показателей ТГ, ИА, Апо В, соотношения Апо В/Апо А1 и снижение ХСЛПВП, ХСЛПНП, Апо А1. У пациентов с НКИ COVID-19 и выраженным фиброзом печени ХГС наблюдалось снижение ХСЛПНП, Апо А1 и повышение ХСЛПВП, Апо В, соотношения Апо В/Апо А1.

Ключевые слова: COVID-19, хронический гепатит С, липидный обмен, аполипопротеиды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Темник Е.И., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. Особенности липидного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне хронического гепатита С. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):109–115. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.11>

CHARACTERISTICS OF LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION-COVID-19 WITH CHRONIC HEPATITIS C

E.I. Temnik, D.Y. Konstantinov, L.L. Popova

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

Abstract. *The aim of the study* was to assess individual indicators of lipid metabolism in patients with novel coronavirus infection with chronic hepatitis C (CHC) depending on the severity of COVID-19 and liver fibrosis stage. *Object and methods.* A comparative analysis of the results of laboratory examination of patients of the following groups was carried out: group 1 (n = 147) – patients with COVID-19 and CHC, group 2 (n = 81) – patients with COVID-19, group 3 control (n = 94) patients with CHC without COVID-19. In turn, the patients of the first two groups were divided into subgroups according to the severity of the COVID-19: with moderate (A) and severe course (B). According to the liver fibrosis stage, patients with COVID-19 with CHC were divided into 3 subgroups: F1 (mild fibrosis), F2 (moderate fibrosis), F3 (severe fibrosis). In blood serum, lipid profile parameters (total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (CHDL), low-density lipoprotein cholesterol (CLDL), triglycerides (TG), apolipoprotein A1 (Apo A1), apolipoprotein B (Apo B)) were evaluated. All parameters were assessed in the acute period, according to the severity of COVID-19 and the liver fibrosis stage. *Results.* In 100% of patients with COVID-19 and CHC, a decrease in Apo A1 and an increase in Apo B, the ratio of Apo B/Apo A1 were detected, regardless the severity of disease. In patients with severe COVID-19 with CHC, changes in the lipid spectrum were recorded: an increase in TG, Apo A1, Apo B, Apo B/Apo A1 ratio, and a decrease in CHDL, CLDL, Apo A1. In patients with COVID-19 and severe liver fibrosis (CHC), a decrease in LDLC, Apo A1 and increase in CLDL, Apo B, ratio Apo B/Apo A1 was observed.

Key words: COVID-19, chronic hepatitis C, lipid metabolism, apolipoproteins.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Gratitude. The authors express their gratitude to the Director of the Institute of Experimental Medicine and Biotechnology of Samara State Medical University, Doctor of Medical Sciences L.V. Limareva for assistance in conducting genetic research.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Temnik E.I., Konstantinov D.Y., Popova L.L. Characteristics of lipid metabolism disorders in patients with coronavirus infection-COVID-19 with chronic hepatitis C. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):109–115. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.11>

Введение

Стремительное распространение вируса SARS-CoV-2 с декабря 2019 года привело к возникновению пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ), которая стала причиной глобального кризиса в здравоохранении [1]. В то время как новые варианты вируса демонстрируют более лёгкую клиническую картину с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, тяжёлые формы инфекции SARS-CoV-2 по-прежнему являются важной причиной заболеваемости и смертности (более 6,5 млн летальных исходов за период пандемии) [2, 3]. Острое воспаление, вызванное SARS-CoV-2, может изменить липидный обмен, в котором определяющую роль играет печень. Сообщалось, что у 14–53 % пациентов с COVID-19 наблюдалась печёночная дисфункция, особенно у тяжёлых и критических пациентов. По данным Li и соавт., у 424 тяжёлых больных COVID-19 снижалась концентрация общего холестерина, ХСЛПВП, ХСЛПНП и Апо А1 [4]. По мнению Sorokin и соавт., нарушение регуляции транспорта липидов может способствовать возникновению осложнений COVID-19. Выдвинута гипотеза о том, что изменения в количестве и составе ХСЛПВП, которые возникают при COVID-19, могут значительно снизить противовоспалительное действие и антиоксидантные функции ХСЛПВП и усугубить воспаление в лёгких. Кроме того, авторы предполагают, что липопротеиды с окисленными фосфолипидами могут привести к вирус-ассоциированному повреждению органов из-за чрезмерной активации рецепторов врожденного иммунитета [5]. Xingzhong и соавт. выявили связь между снижением показателей ОХ, ХСЛПВП, ХСЛПНП и тяжестью COVID-19 [6, 7]. Особый интерес представляет изучение развития острого инфекционного процесса, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с хроническим поражением печени, вызванным вирусом гепатита С. Хронический гепатит С (ХГС) также ассоциирован с нарушением метаболизма липидов и вторичной иммунной дисфункцией [8]. Нарушения липидного обмена (ЛО) у пациентов с сочетанной патологией COVID-19 и ХГС остаются практически неизученными. Это определило цель данного исследования.

Цель исследования:

оценить отдельные показатели липидного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне хронического гепатита С в зависимости от степени тяжести COVID-19 и выраженности фиброза печени.

Объект и методы

Проведён анализ результатов лабораторного и инструментального обследования 228 пациентов с COVID-19, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении Клиник СамГМУ, из которых у 147 лиц сопутствующим заболеванием являлся ХГС. Контрольную группу составили 94 пациента с ХГС не болевших НКИ COVID-19. В свою очередь, пациенты каждой группы были разделены на две подгруппы с учётом степени тяжести НКИ: со средней степенью тяжести (А) и с тяжёлым течением (Б). По выраженности фиброза печени пациенты с COVID-19 с ХГС распределены на 3 подгруппы: F1 (слабый фиброз), F2 (умеренный фиброз), F3 (тяжёлый фиброз). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Диагноз новой коронавирусной инфекции подтверждался обнаружением РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки с помощью полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Степень тяжести НКИ определялась согласно действующим методическим рекомендациям [9]. Всем пациентам проводились следующие лабораторные исследования крови: общий анализ, биохимический, включающий липидный профиль. Все исследования проводились по стандартным методикам. Диагноз ХГС выставлялся согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ [10]. Для оценки фиброза печени использовали аппарат «FibroScan» FS 502 Touch ECHOSENS (Франция).

Составление массива данных осуществлялось в программе Microsoft Excel. Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы IBM.SPSS.Statistics.26. Наше исследование является ретроспективным и включало всех госпитализированных пациентов с COVID-19 в период с 15 марта 2020 года по 30 мая 2021 года.

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследуемых группах
Table 1. Characteristics of patients in the study groups

Признак		Группы сравнения				p	
		COVID-19 и ХГС (1), n = 147		COVID-19 (2), n = 81			ХГС (3), n = 94
		(A1)	(Б1)	(A2)	(Б2)		
Пол	Мужчины, абс. (%)	31 (53,45)	27 (46,55)	18 (58,06)	13 (41,94)	49	0,995
	Женщины, абс. (%)	48 (53,93)	41 (46,07)	29 (58,00)	21 (42,00)	45	
Возраст (годы)		57,0 (45,0; 63,0)		61,0 (50,0; 66,0)		56,55 (38,0; 62,0)	p ₁₋₂ = 0,088 p ₁₋₃ = 0,076 p ₂₋₃ = 0,096
ИМТ		25,97 (24,13–28,39)		27,06 (24,21–32,98)		20,54 (17,87–25,37)	0,029
F1, %		43 (29,25%)		–		32 (34,04%)	0,731
F2, %		58 (39,46%)		–		34 (36,17%)	
F3, %		46 (31,29%)		–		28 (29,79%)	
ПЦР РНК HCV, Мг/мл		4530000 (38000; 6720000)		–		5100000 (37500; 7100000)	0,985

Примечание: А1 – COVID-19 + ХГС среднетяжёлая, Б1 – COVID-19 + ХГС тяжёлая; А2 – COVID-19 среднетяжёлая; Б2 – COVID-19 тяжёлая; статистическая значимость различий (p): p₁₋₂ – между группами COVID-19 + ХГС и COVID-19, p₁₋₃ – между группами COVID-19 + ХГС и ХГС, p₂₋₃ – между группами COVID-19 и ХГС.

Результаты

Данные сравнительного анализа результатов общеклинических и инструментальных методов обследования пациентов представлены в таблице 2.

Пациенты с COVID-19 + ХГС по сравнению с группой COVID-19 имели более низкие показатели лейкоцитов ($p = 0,008$), тромбоцитов ($p = 0,008$) и более высокие

АЛТ ($p = 0,000$), СРБ ($p = 0,000$). Показатели КФК и ферритин статистически значимо были повышены у пациентов двух основных групп (COVID-19 + ХГС и COVID-19) по сравнению с контрольной группой ХГС ($p = 0,000$ и $p = 0,000$).

Для оценки состояния ЛО был проведен сравнительный анализ полученных данных у пациентов обследуемых групп. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 2. Характеристика результатов общеклинического и инструментального обследования пациентов
Table 2. Characteristics of the results of general clinical and instrumental examination of patients

Признак	Группы сравнения			p
	COVID-19 и ХГС (1), n = 147	COVID-19 (2), n = 81	ХГС (3), n = 94	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,62 (4,26; 7,24)	6,5 (5,0; 8,5)	6,30 (5,22; 7,76)	$p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,762$
Лимфоциты, %	30,0 (20,0; 37,2)	27,1 (12,9)	27,3 (5,2)	$p = 0,193$
Моноциты, %	7,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 9,0)	8,0 (5,0; 9,0)	$p = 0,808$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	255,0 (195,0; 342,0)	321,1 (233,5; 370,5)	280,0 (212,0; 349,0)	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,429$ $p_{2-3} = 0,012$
АЛТ, Е/л	82,12 (48,00; 117,65)	35,50 (27,44; 56,54)	50,3 (30,8; 115,6)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,100$ $p_{2-3} = 0,000$
СРБ, мг/мл	140,6 (97,8; 186,6)	98,6 (48,9; 147,0)	4,0 (3,6; 4,2)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
КФК, Е/л	638,4 (470,0; 1115,0)	610,5 (449,5; 833,8)	98,6 (40,9; 125,6)	$p_{1-2} = 0,994$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
Ферритин, нг/мл	1103,1 (402,3)	924,0 (678,9; 1193,0)	140,6 (68,8; 267,0)	$p_{1-2} = 0,022$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
КТ1 (< 25 % объема)	9 (6,12%)	4 (4,94%)	-	$p = 0,013$
КТ2 (25–50 % объема)	131 (89,12%)	65 (80,25%)	-	
КТ3 (50–75 % объема)	5 (3,40%)	12 (14,81%)	-	
КТ4 (75+ % объема)	2 (1,36%)	0 (0%)	-	

Таблица 3. Отдельные показатели липидного профиля у пациентов исследуемых групп
Table 3. Individual indicators of the lipid profile in patients of the examined groups

Показатели	Значения показателей			p
	COVID-19 + ХГС (1), n = 147	COVID-19 (2), n = 81	ХГС (3), n = 94	
ОХ, ммоль/л	3,91 (3,59; 3,98)	3,85 (0,40)	5,89 (5,20; 6,20)	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
ТГ, ммоль/л	1,75 (1,16; 2,20)	1,31 (1,09; 2,07)	2,73 (2,60; 2,96)	$p_{1-2} = 0,146$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
ХСЛПВП, ммоль/л	1,01 (0,62; 1,48)	1,06 (0,87; 1,26)	0,87 (0,69; 0,95)	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,000$
ХСЛПНП, ммоль/л	1,68 (1,36; 2,45)	2,20 (0,52)	3,65 (3,54; 3,74)	$p_{1-2} = 0,098$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
ИА	2,75 (1,39; 4,89)	3,17 (2,48; 3,95)	5,85 (5,29; 6,54)	$p_{1-2} = 0,548$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
Апо А1, г/л	0,86 (0,67; 1,10)	1,16 (0,99; 1,28)	0,92 (0,78; 1,34)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,093$
Апо В, г/л	1,21 (1,16; 1,59)	0,80 (0,07)	1,59 (1,17; 1,69)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,000$
Апо В/Апо А1	1,33 (1,08; 2,38)	0,72 (0,09)	1,86 (0,88; 2,23)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,235$ $p_{2-3} = 0,000$

Во всех группах пациентов показатели липидного спектра (ЛС) сыворотки крови были изменены, что видно из данных таблицы 3. Концентрация ОХ была повышена только в группе больных ХГС ($p = 0,000$). В группах пациентов с COVID-19 + ХГС и COVID-19 аналогичный показатель был в пределах нормы ($p = 0,000$). Значения ХСЛПНП были ниже, а уровень ХСЛПВП выше у пациентов 1-й группы относительно лиц с ХГС ($p = 0,002$, $p = 0,000$ соответственно). Достоверное повышение концентрации ХСЛПВП обусловило достоверное снижение интегрального показателя нарушений ЛО – индекса атерогенности (ИА) ($p = 0,000$) у пациентов с COVID-19 + ХГС по сравнению с контрольной группой. Исследование ЛС сыворотки крови выявило снижение Апо А1 у пациентов с COVID-19 + ХГС по сравнению с группой обследованных с COVID-19 и контрольной группой ($p = 0,000$, $p = 0,001$ соответственно). Апо В были повышены у пациентов с COVID-19 + ХГС по сравнению со 2-й группой ($p = 0,000$), но были ниже относительно контрольной группы ($p = 0,009$). Соотношение апобелков, участвующих в направленном транспорте холестерина (ХС), характеризовалось повышением коэффициента соотношения Апо В/Апо А1 у пациентов с COVID-19 + ХГС по сравнению с пациентами COVID-19 без сопутствующего ХГС ($p = 0,000$).

Был также проведён сравнительный анализ показателей ЛО у пациентов с COVID-19 + ХГС и COVID-19 различной степени тяжести. Характеристика показателей ЛС у пациентов с COVID-19 + ХГС с учётом степени тяжести представлена в таблице 4.

В подгруппе Б COVID-19 + ХГС наблюдались более низкие показатели ТГ ($p = 0,000$), ХСЛПНП ($p = 0,000$), Апо А1 ($p = 0,000$), тогда как уровень ХСЛПВП ($p = 0,000$) был выше, чем в подгруппе А. В подгруппе Б COVID-19 наблюдались более низкие показатели ОХ ($p = 0,005$), ХСЛПНП ($p = 0,000$), ХСЛПВП ($p = 0,000$), Апо А1 ($p = 0,000$), Апо В ($p = 0,000$), более высокие показатели ТГ ($p = 0,000$) по сравнению с пациентами подгруппы А. Уровни ТГ ($p = 0,035$), ХСЛПНП ($p = 0,000$), Апо В ($p = 0,000$) были выше в подгруппе А1, чем у пациентов подгруппы Б. Показатели Апо А1 ($p = 0,000$) у пациентов с COVID-19 подгруппы Б были выше по сравнению с пациентами COVID-19 + ХГС.

Для выявления особенностей нарушения ЛО при сочетании НКИ с ХГС среднетяжёлые и тяжёлые пациенты были распределены на подгруппы по степени фиброза печени. Сравнение показателей ЛС в подгруппе пациентов с COVID-19 + ХГС средней степени тяжести с различной стадией фиброза печени представлено в таблице 5.

Таблица 4. Отдельные показатели липидного профиля у пациентов обследуемых групп в зависимости от степени тяжести
Table 4. Individual indicators of the lipid profile in patients of the examined groups, depending on the severity

Показатели	Значения показателей				p
	COVID-19 + ХГС (1)		COVID-19 (2)		
	A1	B1	A2	B2	
ОХ, ммоль/л	3,93 (3,83; 3,98)	3,69 (3,54; 4,16)	3,99 (3,81; 4,15)	3,69 (0,54)	p _{A1-B1} = 0,448 p _{A1-A2} = 0,018 p _{A2-B2} = 0,005 p _{B1-B2} = 0,215
ТГ, ммоль/л	1,17 (1,13; 1,20)	2,18 (2,12; 2,47)	1,14 (0,98; 1,27)	2,12 (2,01; 2,24)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,102 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,035
ХСЛПНП, ммоль/л	2,44 (1,45; 2,58)	0,70 (0,54; 1,15)	1,23 (1,06; 1,44)	0,68 (0,40; 0,96)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,044 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,000
ХСЛПВП, ммоль/л	1,13 (0,84; 2,20)	1,50 (1,27; 1,72)	2,55 (2,14; 2,78)	1,98 (1,38; 2,15)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,461 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,181
ИА	2,47 (0,76; 2,87)	4,78 (2,22; 6,32)	2,92 (2,42; 3,50)	4,59 (2,72; 7,91)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,002 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,282
Апо А1, г/л	1,07 (0,70; 1,22)	0,84 (0,67; 0,88)	1,27 (1,19; 1,31)	0,98 (0,92; 1,00)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,000 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,000
Апо В, г/л	1,26 (1,18; 1,59)	1,19 (1,15; 1,57)	0,83 (0,06)	0,78 (0,69; 0,82)	p _{A1-B1} = 0,168 p _{A1-A2} = 0,000 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,000
Апо В/Апо А1	1,09 (0,96; 2,19)	1,39 (1,32; 2,55)	0,66 (0,06)	0,79 (0,07)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,000 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,000

Примечание. Здесь и далее: А1 – COVID-19 + ХГС средней степени тяжести; Б1 – COVID-19 + ХГС тяжёлой степени тяжести; А2 – COVID-19 средней степени тяжести; Б2 – COVID-19 тяжёлой степени тяжести; статистическая значимость различий (p): p_{A1-B1} – между подгруппами со средним и тяжёлым течением COVID-19 + ХГС, p_{A1-A2} – между подгруппами COVID-19 + ХГС и COVID-19 при среднетяжёлом течении, p_{A2-B2} – между подгруппами со средним и тяжёлым течением COVID-19, p_{B1-B2} – между подгруппами COVID-19 + ХГС и COVID-19 при тяжёлом течении.

Таблица 5. Сравнение показателей липидного спектра в подгруппе пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 + ХГС с различной выраженностью фиброза печени**Table 5.** Comparison of lipid spectrum parameters in a subgroup of patients with moderate COVID-19 + HCV with varying severity of liver fibrosis

Показатели	F1	F2	F3	p
	n = 26	n = 31	n = 22	
ОХ, ммоль/л	3,92 (3,85; 3,96)	3,64 (3,30; 4,17)	3,17 (2,83; 3,99)	p ₁₋₂ = 0,006 p ₁₋₃ = 0,014 p ₂₋₃ = 0,004
ТГ, ммоль/л	1,17 (1,15; 1,19)	2,12 (2,01; 2,24)	1,57 (1,15; 2,45)	p ₁₋₂ = 0,496 p ₁₋₃ = 0,011 p ₂₋₃ = 0,007
ХСЛПНП, ммоль/л	2,52 (2,20; 2,71)	0,68 (0,40; 0,96)	0,74 (0,52; 0,79)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
ХСЛПВП, ммоль/л	1,41 (1,34; 1,45)	1,98 (1,38; 2,15)	3,26 (2,69; 4,32)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
ИА	0,54 (0,43; 0,78)	4,59 (2,72; 7,91)	3,94 (3,02; 4,67)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
Апо А1, г/л	1,14 (0,72; 1,75)	0,98 (0,92; 1,00)	0,65 (0,55; 0,71)	p ₁₋₂ = 0,854 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
Апо В, г/л	0,90 (0,66; 1,37)	0,78 (0,69; 0,82)	1,68 (1,59; 1,88)	p ₁₋₂ = 0,017 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
Апо В/Апо А1	0,82 (0,66; 1,07)	0,78 (0,75; 0,83)	2,60 (2,36; 3,46)	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000

В группе среднетяжёлых пациентов с COVID-19 + ХГС показатели ОХ статистически значимо отличались только между подгруппами с F2 и F3 ($p < 0,001$). Следует отметить, что значения ОХ ($p < 0,001$), ХСЛПНП ($p < 0,001$) и ИА ($p < 0,001$) были ниже у пациентов с выраженным фиброзом печени, чем у лиц с умеренным фиброзом. Уровень ХСЛПВП ($p < 0,001$) был максимальным у пациентов с выраженным фиброзом печени. Концентрация Апо А1

($p < 0,001$) уменьшалась, а значения Апо В ($p < 0,001$), Апо В/Апо А1 ($p < 0,001$) увеличивались по мере прогрессирования фиброза печени.

Сравнение показателей ЛС в подгруппе пациентов с COVID-19 + ХГС тяжёлой степени течения с различной стадией фиброза печени представлено в таблице 6.

Таблица 6. Сравнение показателей липидного спектра в подгруппе пациентов тяжёлого течения COVID-19 + ХГС в зависимости от степени фиброза печени**Table 6.** Comparison of lipid spectrum parameters in a subgroup of patients with severe COVID-19 + HCV depending on the degree of liver fibrosis

Показатели	F1	F2	F3	p
	COVID 19 + ХГС, n = 43	COVID 19+ХГС n = 58	COVID 19+ХГС n = 46	
ОХ, ммоль/л	3,92 (3,85; 3,96)	3,64 (3,30; 4,17)	3,17 (2,83; 3,99)	0,056
ТГ, ммоль/л	1,17 (1,15; 1,19)	2,12 (2,01; 2,24)	1,57 (1,15; 2,45)	p ₁₋₂ = 0,923 p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,058
ХСЛПНП, ммоль/л	2,52 (2,20; 2,71)	0,68 (0,40; 0,96)	0,74 (0,52; 0,79)	p ₁₋₂ = 0,971 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
ХСЛПВП, ммоль/л	1,41 (1,34; 1,45)	1,98 (1,38; 2,15)	3,26 (2,69; 4,32)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,084
ИА	0,54 (0,43; 0,78)	4,59 (2,72; 7,91)	3,94 (3,02; 4,67)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,224
Апо А1, г/л	1,14 (0,72; 1,75)	0,98 (0,92; 1,00)	0,65 (0,55; 0,71)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
Апо В, г/л	0,90 (0,66; 1,37)	0,78 (0,69; 0,82)	1,68 (1,59; 1,88)	p ₁₋₂ = 0,074 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
Апо В/Апо А1	0,82 (0,66; 1,07)	0,78 (0,75; 0,83)	2,60 (2,36; 3,46)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000

В группе пациентов с тяжёлым течением COVID-19 + ХГС у лиц выраженным фиброзом печени были выявлены статистически значимые изменения показателей ЛС, проявляющиеся более низкими уровнями ХСЛПНП ($p < 0,001$), Апо-А1 ($p < 0,001$), чем у пациентов с минимальным фиброзом. Показатели ТГ ($p = 0,004$), ХСЛПВП ($p < 0,001$), ИА ($p < 0,001$), Апо В ($p < 0,001$), Апо В/Апо А1 ($p < 0,001$) были выше у тяжёлых пациентов в группе COVID-19 + ХГС с выраженным фиброзом печени, чем у пациентов с минимальным фиброзом.

Обсуждение

В настоящее время известно, что тяжесть течения вирусных инфекций ассоциирована с изменением показателей ЛС. Так, у пациентов с острой инфекцией, вызванной вирусом Эпштейн – Барр, установлено снижение уровней ХСЛПНП, ХСЛПВП, ТГ, Апо А1 и Апо В [11]. Получены данные, что цитомегаловирусная инфекция ассоциировалась со снижением уровня ХСЛПВП у женщин [12]. У пациентов с лихорадкой Денге наблюдались более низкие концентрации ХСЛПВП и ХСЛПНП [13]. У пациентов с тяжёлым острым респираторным синдромом (ТОРС) наблюдалась более низкая концентрация Апо А-1 [14].

Вирусиндуцированное воспаление печени ведёт к снижению её функциональной активности, что отражается на сложных процессах преобразования, накопления и синтеза различных форм белков, жиров, углеводов, пигментов и биологически активных веществ [15]. ХГС ассоциирован с нарушением метаболизма липидов, что может приводить к развитию стеатоза печени. Путём экспрессии соге протеина вирус гепатита С подавляет активность микросомального белка, участвующего в секреции ТГ и липопротеидов очень низкой плотности, а также уменьшает синтез аполипопротеинов, участвующих в выведении липидов из печени, что приводит к их аккумуляции в гепатоцитах [16]. В настоящее время доказано, что нарушение ЛО при ХГС является одной из причин формирования и прогрессирования фиброза печени.

Вирус SARS-CoV-2, связываясь с ангиотензинпревращающим ферментом 2 через спайковый белок, проникает в клетку, вызывая изменение концентрации ЛПВП-связанных аполипопротеидов в виде снижения Апо А1, Апо Е и повышения сывороточного амилоидного белка А. Это отрицательно влияет на противовоспалительную, антиоксидантную и иммуномодулирующую функцию ЛПВП. Избыточное образование окисленных ЛПНП и ЛПВП приводит к изменению транспорта липопротеидов и наруше-

нию пути обратного транспорта холестерина на макрофагах и снижению этерификации холестерина. Низкие уровни Апо Е и Апо С-III на ЛПВП приводят к снижению активности липопротеинлипазы, что, в свою очередь, приводит к накоплению ЛПОНП и ТГ [17].

В настоящее время гиперхолестеринемия не может быть основным показателем нарушения обмена липидов, большее значение имеет содержание холестерина в различных фракциях липопротеидов [18]. Данные нашего исследования показали, что у пациентов при сочетании НКИ COVID-19 и ХГС регистрируются нарушения в ЛО, проявляющиеся снижением Апо А1, повышением Апо В и Апо В/Апо А1. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 + ХГС и выраженным фиброзом печени были выявлены статистически значимые изменения показателей ЛС по большинству показателей, а при среднетяжёлом течении COVID-19 + ХГС было выявлено снижение Апо А1 и повышение Апо В, Апо В/Апо А1 по мере прогрессирования фиброза печени. У пациентов с выраженным фиброзом печени наблюдались более низкие уровни ХСЛПНП, Апо А1, чем с минимальным фиброзом. Уровень ТГ, ХСЛПВП, ИА, Апо В, Апо В/Апо А1 был максимально изменён в группе пациентов с тяжёлым течением COVID-19 + ХГС с выраженным фиброзом печени.

Таким образом, наше исследование подтверждает значимость отдельных показателей ЛС, определяющих тяжесть повреждения печени у пациентов с COVID-19 + ХГС.

Выводы

У 100 % пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с хроническим гепатитом С выявлено снижение аполипопротеинов Апо А1 и повышение аполипопротеинов Апо В, соотношения Апо В/Апо А1 независимо от степени тяжести течения заболевания.

У пациентов с тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 с хроническим гепатитом С регистрировались выраженные изменения липидного спектра: повышение показателей триглицеридов, индекса атерогенности, аполипопротеина В, соотношения Апо В/Апо А1 и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина А1.

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом печени наблюдалось снижение холестерина липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина А1 и повышение холестерина липопротеидов высокой плотности, аполипопротеина В, соотношения Апо В/Апо А1.

Литература [References]

- 1 Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- 2 Fan Y., Li X., Zhang L., Wan S., Zhou F. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:141. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00997-x>
- 3 WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
- 4 Li Y., Zhang Y., Lu R., Dai M., Shen M., Zhang J. et al. Lipid metabolism changes in patients with severe COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2021;517:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.02.011>
- 5 Sorokin A.V., Karathanasis S.K., Yang Z.-H., Freeman L., Kotani K., Remaley A.T. COVID-19-associated dyslipidemia: implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J.* 2020;34(8):9843–53. <https://doi.org/10.1096/fj.202001451>
- 6 Xingzhong H., Dong C., Lianpeng W., Guiqing H., Wei Y. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China. *Lancet.* 2020. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3544826>

- 7 Fan J., Wang H., Ye G. et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243.
- 8 Liou J.W., Mani H., Yen J.H. Viral Hepatitis, Cholesterol Metabolism, and Cholesterol-Lowering Natural Compounds. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 31;23(7):3897. <https://doi.org/10.3390/ijms23073897>. PMID: 35409259; PMCID: PMC8999150
- 9 Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 15 (22.02.2022). [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Version 15 (02/22/2022) (In Russ)].
- 10 Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С» Министерство здравоохранения РФ. Год утверждения: 2021. [Clinical recommendations "Chronic viral hepatitis C" Ministry of Health of the Russian Federation. Year of approval: 2021 (In Russ)].
- 11 Арутюнов Г.П. и соавт. Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2». *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5042. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5042> [Arutyunov G.P. et al. Analysis of lipid spectrum parameters in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of the acute period of infection according to the international registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2". *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5042. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5042> (In Russ)].
- 12 Fleck-Derderian S., McClellan W., Wojcicki J.M. The association between cytomegalovirus infection, obesity, and metabolic syndrome in U.S. adult females. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25:626–633.
- 13 Biswas H.H., Gordon A., Nuñez A., Perez M.A., Balmaseda A., Harris E. Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentrations Are Associated with Severe Dengue Outcome. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2015;9:e3904.
- 14 Wan J., Sun W., Li X. et al. Inflammation inhibitors were remarkably up-regulated in plasma of severe acute respiratory syndrome patients at progressive phase. *Proteomics*. 2006;6:2886–2894.
- 15 Vercauteren K., Mesalam A.A., Leroux-Roels G., Meuleman P. Impact of lipids and lipoproteins on hepatitis C virus infection and virus neutralization. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15975–15991. PMID: 25473151, <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.15975>
- 16 Sylvia Drazilova, Jakub Gazda, Martin Janicko, Peter Jarcuska, "Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy". *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;2018:11. <https://doi.org/10.1155/2018/6150861>
- 17 Yi Li, Yan Zhang, Rongli Lu, Minhui Dai, Minxue Shen, Jianchu Zhang et al. Lipid metabolism changes in patients with severe COVID-19. *Clinica Chimica Acta*. 2021;517:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.02.011>
- 18 Chemello K., Chan D.C., Lambert G., Watts G.F. Recent advances in demystifying the metabolism of lipoprotein(a). *Atherosclerosis*. 2022 May;349:82–91. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.002>; PMID: 35606080

Авторская справка**Темник Елизавета Игоревна**

Ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID 0000-0002-4283-1481; elizabeth_temnik@outlook.com
Вклад автора: сбор материала, анализ и обработка данных.

Константинов Дмитрий Юрьевич

Д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID 0000-0002-6177-8487; d.u.konstantinov@samsmu.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, анализ данных.

Попова Лариса Леонидовна

Д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID 0000-0003-0549-361; l.l.popova@samsmu.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, анализ данных.

Author's reference**Elizaveta I. Temnik**

Assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.
ORCID 0000-0002-6177-8487; d.u.konstantinov@samsmu.ru
Author's contribution: data capture and processing, data analysis.

Dmitriy Y. Konstantinov

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.
ORCID 0000-0002-6177-8487; d.u.konstantinov@samsmu.ru
Author's contribution: research concept development, data analysis.

Larisa L. Popova

Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.
ORCID 0000-0003-0549-361X; l.l.popova@samsmu.ru
Author's contribution: research concept development, data analysis.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.6>

CASE DESCRIPTION

УДК 616.8-009.852

ОРОЛИНГВАЛЬНЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК КАК ОСЛОЖНЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОМОЩИ РЕКОМБИНАНТНОГО ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА

Э.А. Ковалева, Х.В. Коригова, А.И. Вышлова, Е.В. Шевченко, Л.Х.-Б. Ахматханова,
Г.Р. Рамазанов, И.С. Алиев

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухареvская пл., д. 3, Москва, Россия, 129090

Резюме. Оролингвальный ангионевротический отек – редкое, но крайне опасное осложнение системной тромболитической терапии при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, частота развития которого достигает 2,2–5,1 %. Оролингвальный ангионевротический отек является жизнеугрожающим состоянием, так как может привести к нарушению проходимости дыхательных путей и асфиксии. Представлен анализ клинического случая оролингвального ангионевротического отека как осложнения системной тромболитической терапии при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, представлены факторы риска его развития и методы лечения. Необходима оценка выраженности отека каждые 30–60 минут после системной тромболитической терапии для того, чтобы не пропустить момент эскалации процесса. Для лечения оролингвального ангионевротического отека применяют антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды и адреналин, в случае прогрессирующего отека и нарушения проходимости дыхательных путей выполняют экстренную интубацию трахеи с последующей искусственной вентиляцией лёгких.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, реперфузионная терапия, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, оролингвальный ангионевротический отек.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Ковалева Э.А., Коригова Х.В., Вышлова А.И., Шевченко Е.В., Ахматханова Л.Х.-Б., Рамазанов Г.Р., Алиев И.С. Оролингвальный ангионевротический отек как осложнение системной тромболитической терапии при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):116–120. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.10>

OROLINGUAL ANGIOEDEMA AS A COMPLICATION OF SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY WITH RECOMBINANT TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR

E.A. Kovaleva, Kh.V. Korigova, A.I. Vyshlova, E.V. Shevchenko, L.Kh.-B. Akhmatkhanova,
G.R. Ramazanov, I.S. Aliev

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Abstract. Orolingual angioedema is a rare, but extremely dangerous complication of systemic thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator, the incidence of which reaches 2.2–5.1 %. Orolingual angioedema is a life-threatening condition, as it can lead to airway obstruction and asphyxia. An analysis of a clinical case of orolingual angioedema as a complication of systemic thrombolytic therapy using a recombinant tissue plasminogen activator is presented, risk factors for its development and treatment methods are presented. Orolingual angioedema is a rare life-threatening complication of systemic thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator. It is necessary to assess the severity of edema every 30–60 minutes after systemic thrombolytic therapy in order not to miss the moment of escalation of the process. For the treatment of orolingual angioedema, antihistamines, glucocorticosteroids and adrenaline are used, in case of progressive edema and impaired airway patency, emergency tracheal intubation is performed, followed by artificial ventilation of the lungs.

Key words: acute cerebrovascular accident, reperfusion therapy, recombinant tissue plasminogen activator, orolingual angioedema.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Kovaleva E.A., Korigova Kh.V., Vyshlova A.I., Shevchenko E.V., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Ramazanov G.R., Aliev I.S. Orolingual angioedema as a complication of systemic thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):116–120. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.10>

Введение

Со времени публикации результатов первого в мире исследования NINDS (1995), доказавшего безопасность и эффективность системной тромболитической терапии (сТЛТ) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA), прошло вот уже более четверти века [0]. С тех пор многое изменилось, расширено терапевтическое окно для сТЛТ с 3 до 4,5 часов, более того, протокол с применением мультимодальной нейровизуализации позволяет выполнять сТЛТ пациентам с неустовленным временем начала заболевания, применение антикоагулянтов перестало быть абсолютным противопоказанием для сТЛТ, а эндovasкулярное лечение ИИ является рутинной клинической практикой [2–4]. Неизменными остались осложнения реперфузионной терапии. Симптомная геморрагическая трансформация, частота развития которой в среднем составляет 2–7 %, является не единственным жизнеугрожающим осложнением системной тромболитической терапии при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [5, 6]. Оролингвальный ангионевротический отек (ОЛАНО) – хоть и редкое, но крайне опасное осложнение сТЛТ при помощи rt-PA, частота развития которого достигает 2,2–5,1 % [7, 8]. Установлено, что предшествующий сТЛТ приём ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) увеличивает риск развития оролингвального ангионевротического отёка, а именно он случается у 1 из 6 подобных пациентов [7]. Оролингвальный ангионевротический отёк является жизнеугрожающим состоянием, так как может привести к нарушению проходимости дыхательных путей и асфиксии [9].

Цель исследования: описать случай оролингвального ангионевротического отёка как осложнения системной тромболитической терапии при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена.

Клиническое наблюдение

Пациентка 67 лет доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приёмное отделение НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с жалобами на слабость в левых конечностях, которая появилась 2 часа назад. Из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдала артериальной гипертензией, регулярно принимала нифедипин в дозе 10 мг 3 раза в сутки. При поступлении – частота дыхательных движений – 17 в минуту, артериальное давление – 178/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 84 в минуту, пульс ритмичный. Рост – 155 см, вес – 85 кг, индекс массы тела – 35,3 кг/м² (ожирение 2 степени). Сознание ясное, дизартрия лёгкой степени, расходящийся горизонтальный страбизм за счёт левого глазного яблока, слабость нижней половины мимической мускулатуры слева, в левых конечностях – парезы в руке, в ноге – мышечная сила снижена до 2-х баллов, гемипарестезия слева, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) – 14 баллов. В клиническом и коагулологическом анализах крови – без отклонений, в биохимическом анализе – гипергликемия (9,79 ммоль/л). По данным электрокардиографии – синусовый ритм с ЧСС 85 в минуту.

При компьютерной томографии (КТ) головного мозга, выполненной через 126 минут от начала заболевания, патологии не выявлено, Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) – 10 баллов. При КТ-ангиографии (КТА) экстра- и интракраниальных артерий окклюзий не обнаружено (рис. 1).

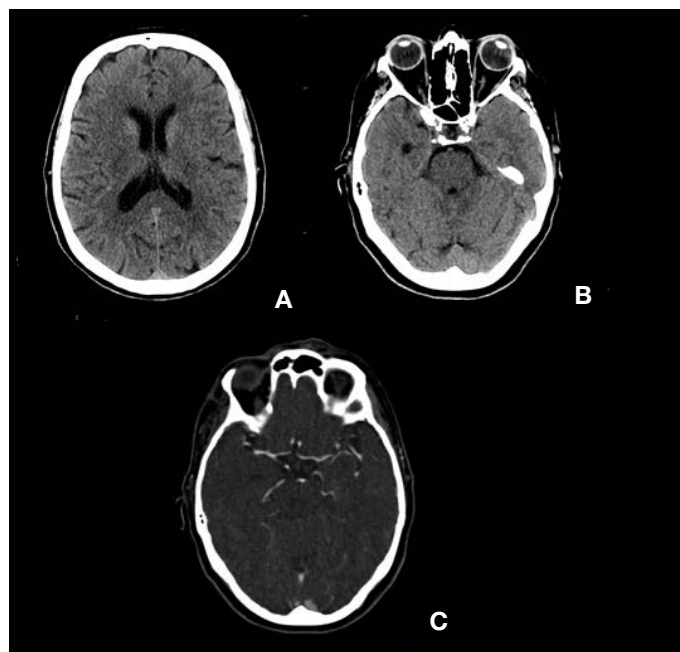


Рисунок 1. КТ головного мозга и КТА интракраниальных артерий при поступлении в стационар – патологии не выявлено: **А, В** – КТ головного мозга, аксиальный срез, ASPECTS 10 баллов; **С** – КТА интракраниальных артерий, аксиальный срез

Figure 1. CT scan of the brain and CTA of intracranial arteries on admission to hospital – no pathology detected: **A, B** – CT scan of the brain, axial slice, ASPECTS 10 points; **C** – CTA of intracranial arteries, axial slice

Учитывая время развития заболевания (появление симптомов за 2 часа до госпитализации) и выраженный неврологический дефицит (NIHSS – 14 баллов), пациентке показано выполнение сТЛТ. Системная тромболитическая терапия при помощи rt-PA в дозе 0,9 мг/кг массы тела начата через 139 минут от дебюта заболевания. С учётом массы тела пациентки общая доза rt-PA составила 76,5 мг, из которых 7,65 мг введены болюсно в течение 1 минуты, а 68,85 мг в течение 60 минут. Тромбэктомия пациентке не была показана ввиду отсутствия тромбоза инсульта-связанной церебральной артерии по данным КТА.

После окончания сТЛТ в неврологическом статусе отмечен минимальный положительный эффект – регресс дизартрии (NIHSS – 13 баллов). Через 60 минут после завершения сТЛТ у пациентки появился отёк нижней губы и языка, состояние расценено как осложнение введения rt-PA – ОЛАНО (рис. 2, А, В). Затруднения дыхания, сыпи, а также других нежелательных реакций не было. Для купирования оролингвального ангионевротического отёка пациентке незамедлительно ввели внутривенно 1 мл (20 мг/мл) хлоропирамина гидрохлорида, в течение 5 минут отметили положительный эффект – небольшой регресс отёка языка. В течение 12 часов проявления ОЛАНО полностью регрессировали (рис. 2, С, Д).



Рисунок 2. Оролингвальный ангионевротический отек после сТЛТ при помощи rt-PA: **A, B** – сразу после развития ОЛАНО, **C** – через 8 часов после появления оролингвального ангионевротического отека, **D** – через 12 часов после развития ОЛАНО

Figure 2. Orolingual angioedema after rt-PA-mediated sTLT: **A, B** – immediately after OLANO development, **C** – 8 hours after the onset of orolingual angioedema, **D** – 12 hours after OLANO development

При контрольной КТ головного мозга (через 24 часа после сТЛТ) диагностированы ишемические изменения объемом 0,5 см³ в области ствола мозга справа, радиологических признаков геморрагической трансформации не выявлено (рис. 3). В неврологическом статусе – сознание ясное, расходящийся горизонтальный страбизм за счёт левого глазного яблока, слабость нижней половины мимической мускулатуры слева, парез в левой верхней конечности, в нижней конечности слева мышечная сила снижена до 2-х баллов, гемипарестезия слева, NIHSS – 13 баллов.

По результатам МРТ головного мозга на 6-е сутки госпитализации выявлен очаг подострых ишемических изменений в правых отделах Варолиева моста размером 18,5×15 мм (рис. 4).

На 14-е сутки пациентка в удовлетворительном состоянии с частичным регрессом неврологической симптоматики (слабость нижней половины мимической мускулатуры слева, левосторонний гемипарез – мышечная сила в верхней конечности – 1 балл, в проксимальных отделах нижней конечности – 3 балла, в дистальных отделах – 2 балла, гемипарестезия слева, NIHSS – 8 баллов, модифицированная шкала Рэнкина – 4 балла, индекс Бартел – 30 баллов, индекс мобильности Ривермид – 3 балла) переведена в реабилитационный центр.

Обсуждение

В настоящее время реперфузионная терапия является основным методом лечения пациентов с ИИ [10]. Безопасность и эффективность сТЛТ при помощи rt-PA у пациентов с ИИ в пределах 3 часов, а в последующем 4,5 часов от начала симптомов заболевания была продемонстрирована в исследованиях NINDS (1995) и ECASS III (2008) [0, 2]. Тем не менее, сТЛТ может сопровождаться развитием жизнеугрожающих осложнений, одним из которых является ОЛАНО [8].

Основными факторами риска развития ОЛАНО при проведении сТЛТ при помощи rt-PA являются прием иАПФ (относительный риск 13,6) и инсульт в бассейне средней мозговой артерии (относительный риск 6,4) [11]. В нашем случае пациентка не принимала иАПФ, а ишемический инсульт у неё развился в вертебробазилярном бассейне, однако после введения rt-PA у неё появился отёк нижней губы и языка. Как и в нашем клиническом наблюдении, в большинстве случаев ОЛАНО развивается через час после завершения введения rt-PA [12–17].

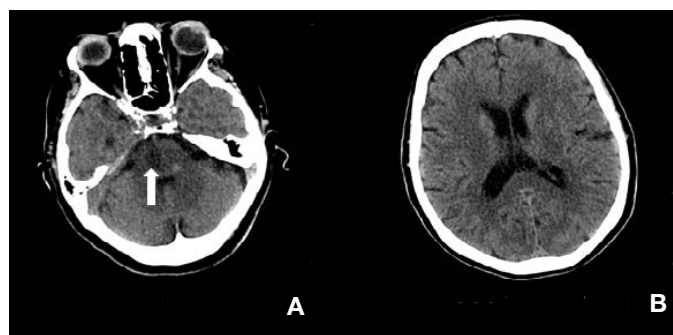


Рисунок 3. КТ головного мозга через 24 после сТЛТ, аксиальные срезы: стрелкой показаны ишемические изменения в области ствола мозга справа

Figure 3. CT of the brain 24 after sTLT, axial slices: arrow shows ischaemic changes in the brainstem region on the right side

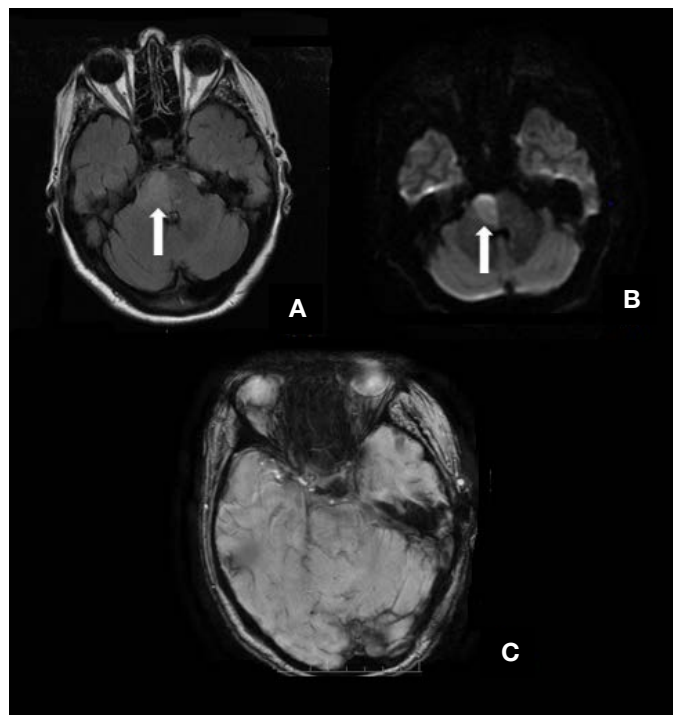


Рисунок 4. МРТ головного мозга на 6-е сутки госпитализации, аксиальные срезы, стрелкой обозначены ишемические изменения в правых отделах Варолиева моста: **A** – T2 FLAIR, **B** – DWI, **C** – T2* SW

Figure 4. MRI of the brain on the 6th day of hospitalisation, axial slices, arrow indicates ischaemic changes in the right side of the Variolian bridge: **A** – T2 FLAIR, **B** – DWI, **C** – T2* SW

Оролингвальный ангионевротический отёк обычно протекает в лёгкой форме и купируется самостоятельно в течение 24 часов, однако в некоторых случаях он может быстро прогрессировать, вызывать обструкцию дыхательных путей и асфиксии [9, 18]. Для лечения ОЛАНО применяют антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды и адреналин. При прогрессирующем отёке и обструкции дыхательных путей выполняют экстренную интубацию трахеи с последующей искусственной вентиляцией лёгких [9]. В нашем случае развитие ОЛАНО не сопровождалось нарушением проходимости дыхательных путей, а клинические проявления отёка полностью регрессировали через 12 часов после введения хлоропирамина гидрохлорида.

Выводы

Оролингвальный ангионевротический отёк – редкое жизнеугрожающее осложнение системной тромболитической терапии при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. Необходима оценка выраженности отёка каждые 30–60 минут после системной тромболитической терапии для того, чтобы не пропустить момент эскалации процесса. Для лечения оролингвального ангионевротического отёка применяют антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды и адреналин, в случае прогрессирующего отёка и нарушения проходимости дыхательных путей выполняют экстренную интубацию трахеи с последующей искусственной вентиляцией лёгких.

Литература [References]

- 1 National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581–1587. PMID: 7477192 <https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
- 2 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317–1329. PMID: 18815396 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
- 3 Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431–441. PMID: 28693366 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
- 4 Протокол реперфузионной терапии острого ишемического инсульта. Москва, 2019. [4 Protocol of reperfusion therapy of acute ischemic stroke. Moscow, 2019. (In Russ)]. URL: https://rehabrus.ru/Docs/2020/protokol_14_12_18_isprav.pdf?ysclid=11ue8f629g
- 5 Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(2):106–114. PMID: 22868870 <https://doi.org/10.1159/000339675>
- 6 Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017;48(12):e343–e361. PMID: 29097489 <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000152>
- 7 Myslimi F, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N, Moulin S, Gautier S, Girardie P, et al. Orolingual Angioedema During or After Thrombolysis for Cerebral Ischemia. *Stroke.* 2016;47(7):1825–1830. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013334>
- 8 Hill MD, Barber PA, Takahashi J, Demchuk AM, Feasby TE, Buchan AM. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ.* 2000;162(9):1281–1284. PMID: 10813008
- 9 Rathbun KM. Angioedema after thrombolysis with tissue plasminogen activator: an airway emergency. *Oxf Med Case Reports.* 2019;2019(1):omy112. PMID: 30697429 <https://doi.org/10.1093/omcr/omy112> eCollection 2019 Jan.
- 10 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46–e99. PMID: 29367334 <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000158>
- 11 Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology.* 2003;60(9):1525–1527. PMID: 12743244 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000058840.66596.1a>
- 12 Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Téllez C, Marsch S, Steck AJ, Rüegg S, et al. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2005;252(10):1167–1170. PMID: 16184341 <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0789-9>
- 13 Werner R, Keller M, Woehle JC. Facial angioedema and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(2):101–106. PMID: 25277776 <https://doi.org/10.1159/000365205>
- 14 Wallon D, Girardie P, Bombois S, Lucas C. Angioneurotic orolingual oedema following thrombolysis in acute ischaemic stroke. *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr0620103094. PMID: 22791493 <https://doi.org/10.1136/bcr.06.2010.3094>
- 15 Papamitsakis NI, Kuyl J, Lutsep HL, Clark WM. Benign angioedema after thrombolysis for acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2000;9(2):79–81. PMID: 17895201 <https://doi.org/10.1053/jscd.2000.0090079>
- 16 Rafii MS, Koenig M, Ziai WC. Orolingual angioedema associated with ACE inhibitor use after rtPA treatment of acute stroke. *Neurology.* 2005;65(12):1906. PMID: 16380611 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000190262.59672.4c>
- 17 Fugate JE, Kalimullah EA, Wijdicks EFM. Angioedema after rtPA: what neurointensivists should know. *Neurocrit Care.* 2012;16(3):440–443. PMID: 22311232 <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9678-0>
- 18 Wang Y, Sun H, Wang GN, Zhang XM, Zhang JS. Orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke: A case report. *World J Emerg Med.* 2022;13(1):71–73. PMID: 35003421 <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.008>

Авторская справка

Яровенко Галина Викторовна

Д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии. ORCID 0000-0002-5043-7193; SPIN-код: 6154-6168; Web of Science: GXF-8219-2022; Yarovenko_galina@mail.ru
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста.

Author's reference

Galina V. Yarovenko

Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Hospital Surgery. ORCID 0000-0002-5043-7193; SPIN code: 6154-6168; Web of Science: GSF-8219-2022; Yarovenko_galina@mail.ru
Author's contribution: research concept and design, statistical processing, writing the text.

Ковалева Элла Александровна

Канд. мед. наук, старший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, старший преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

ORCID 0000-0002-8490-1417; kovalevaea@sklif.mos.ru

Вклад автора: поиск и анализ данных литературы, обобщение результатов, написание рабочего варианта рукописи, форматирование текстового материала.

Коригова Хеди Валерьевна

Младший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

ORCID 0000-0002-9788-592X; korigovahv@sklif.mos.ru

Вклад автора: написание рабочего варианта рукописи, форматирование текстового материала.

Вышлова Анна Ильинична

Врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

ORCID 0000-0002-7444-3117; klychnikova.anna@mail.ru

Вклад автора: поиск и анализ данных литературы, обобщение результатов, написание рабочего варианта рукописи, форматирование текстового материала.

Шевченко Евгений Владимирович

Канд. мед. наук, заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, младший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения.

ORCID 0000-0001-9750-3509; shevchenkov@sklif.mos.ru

Вклад автора: форматирование текстового материала.

Ахматханова Лиана Хаваж-Баудиновна

Младший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

ORCID 0000-0001-8096-5029; akhmatkhanovab@sklif.mos.ru

Вклад автора: форматирование текстового материала.

Рамазанов Ганипа Рамазанович

Канд. мед. наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения

ORCID 0000-0001-6824-4114; ramazanovgr@sklif.mos.ru

Вклад автора: поиск и анализ данных литературы, обобщение результатов, написание рабочего варианта рукописи, форматирование текстового материала, подтверждение верности направляемого в печать материала.

Алиев Илгар Садыхович

Канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

ORCID 0009-0008-7417-1845; alievis@sklif.mos.ru

Вклад автора: форматирование текстового материала.

Ella A. Kovaleva

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment, senior lecturer of the educational Department, neurologist of the neurological department for patients with acute disorders of cerebral circulation.

ORCID 0000-0002-8490-1417; kovalevaea@sklif.mos.ru

Author's contribution: search and analysis of literature data, generalization of results, writing a working version of the manuscript, formatting text material.

Khedi V. Korigova

Junior Researcher of the Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment, neurologist of the Neurological Department for patients with acute disorders of cerebral circulation.

ORCID 0000-0002-9788-592X; korigovahv@sklif.mos.ru

Author's contribution: writing a working version of the manuscript, formatting text material.

Anna I. Vyshlova

Neurologist of the neurological department for patients with acute disorders of cerebral circulation.

ORCID 0000-0002-7444-3117; klychnikova.anna@mail.ru

Author's contribution: search and analysis of literature data, generalization of results, writing a working version of the manuscript, formatting text material.

Evgeniy V. Shevchenko

Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department for patients with acute disorders of cerebral circulation, junior researcher of the Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment.

ORCID 0000-0001-9750-3509; shevchenkov@sklif.mos.ru

Author's contribution: formatting of text material.

Liana Kh.-B. Akhmatkhanova

Junior Researcher of the Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment, neurologist of the Neurological Department for patients with acute disorders of cerebral circulation.

ORCID 0000-0001-8096-5029; akhmatkhanovab@sklif.mos.ru

Author's contribution: formatting of text material.

Ganipa R. Ramazanov

Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment

ORCID 0000-0001-6824-4114; ramazanovgr@sklif.mos.ru

Author's contribution: search and analysis of literature data, generalization of results, writing a working version of the manuscript, formatting text material, confirmation of the correctness of the material sent to print.

Ilgar S. Aliev

Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment, head of the Intensive Care Unit and Intensive Care unit for patients with acute disorders of cerebral circulation.

ORCID 0009-0008-7417-1845; alievis@sklif.mos.ru

Author's contribution: formatting of text material.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.1>

CASE DESCRIPTION

УДК 616.441-089

АТИПИЧНОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ УЗЛА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ВЕРХНЕМ ОТДЕЛЕ ШЕИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

С.Н. Стяжкина¹, А.И. Рысов², Т.В. Федулова², М.А. Гасанова¹, М.И. Чакмина¹,
А.А. Турсукова¹, А.В. Гильмутдинов¹

¹Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия, 426056

²Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики,
Воткинское шоссе, д. 57, Ижевск, Россия, 426039

Резюме. В настоящее время отмечается увеличение числа пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ), которые требуют предоперационной диагностики, позволяющей выявлять своевременно фолликулярную неоплазию и высокодифференцированные формы рака, коллоидный зоб с компрессией органов шеи, узловой и диффузный токсический зоб (ДУЗ) [5]. Наиболее часто узлы располагаются в щитовидной железе, однако встречаются случаи с атипичной локализацией. Эктопия щитовидной железы, или тиреоидная эктопия (от греч. «ektos», т.е. «смещенный») – это наличие атипичной её ткани в месте, не характерном для нормальной локализации. Данная патология развивается вследствие нарушения миграции клеток-предшественников щитовидной железы во время её эмбрионального развития. Распространённость тиреоидной эктопии составляет 1 случай на 100 000–300 000 человек, 1 случай на 4–8 тыс. пациентов с патологией щитовидной железы. Среди заболевших, в 65–80 % наблюдений – это женщины. По данным изученной литературы, эктопия ЩЖ может становиться источником малигнизации, поэтому необходима своевременная диагностика и хирургическое лечение с целью предотвращения развития жизнеугрожающих состояний. Проведён анализ клинического случая атипичного расположения узла щитовидной железы с подозрением на онкологическое новообразование при рецидиве после гемитиреоидэктомии.

Ключевые слова: щитовидная железа, атипичное расположение узла щитовидной железы, эктопия щитовидной железы, рецидив, диффузно-узловой зоб.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Рысов А.И., Федулова Т.В., Гасанова М.А., Чакмина М.И., Турсукова А.А., Гильмутдинов А.В. Атипичное расположение узла щитовидной железы в верхнем отделе шеи (клиническое наблюдение). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):121–124. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.1>

ATYPICAL LOCATION OF THE THYROID NODE IN THE UPPER SECTION OF THE NECK (CLINICAL OBSERVATION)

S.N. Styazhkina¹, A.I. Rysov², T.V. Fedulova², M.A. Gasanova¹, M.I. Chakmina¹,
A.A. Tursukova¹, A.V. Gil'mutdinov¹

¹Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426056, Russia

²First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, 57 Votkinskoe highway, Izhevsk, 426039, Russia

Abstract. Currently, there is an increase in the number of patients with nodular formations of the thyroid gland (TG), which requires preoperative diagnostics, which allows to detect in a timely manner follicular neoplasia and highly differentiated forms of cancer, colloid goiter with compression of the neck organs, nodular and diffuse toxic goiter (DUS) [5]. Most often, the nodes are located in the thyroid gland, but there are cases with atypical localization. Ectopia of the thyroid gland, or thyroid ectopia (from the Greek “ektos”, i.e. “displaced”) is the presence of its atypical tissue in a place that is not characteristic of normal localization. This pathology develops due to a violation of the migration of progenitor cells of the thyroid gland during its embryonic development. The prevalence of thyroid ectopia is 1 per 100,000–300,000 people, 1 case per 4–8 thousand patients with thyroid pathology. Among the sick in 65–80 % of cases are women. According to the studied literature, thyroid ectopia can become a source of malignancy, so timely diagnosis and surgical treatment is necessary to prevent the development of life-threatening conditions. An analysis of a clinical case of atypical location of a thyroid nodule with a suspected oncological neoplasm in case of recurrence after hemithyroidectomy was carried out.

Key words: atypical location of the thyroid nodule, thyroid gland, ectopia of the thyroid gland, recurrence, diffuse nodular goiter.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Styazhkina S.N., Rysov A.I., Fedulova T.V., Gasanova M.A., Chakmina M.I., Tursukova A.A., Gil'mutdinov A.V. Atypical location of the thyroid node in the upper section of the neck (clinical observation). *Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ”. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):121–124. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.1>

Введение

Щитовидная железа формируется на 3–4 неделе в процессе эмбриогенеза. Наиболее типичным её расположением является передняя область шеи (лопаточно-трахеальный треугольник) на уровне позвонков C5 и T1. Это эндокринная железа, которая имеет две доли, соединённые между собой перешейком.

Существуют случаи с атипичным расположением, называемые эктопией. Впервые в истории эктопическая локализация щитовидной железы была описана в XIX веке, в 1869 году Хикманом описан случай тиреоидной эктопии в корень языка. Впоследствии задокументировано описание других атипичных расположений ткани щитовидной железы, например, позадистернальное, позадитрахеальное и кольцевое. Топография весьма разнообразна, но чаще встречается подъязычная локализация; расположение в других анатомических областях встречается реже и менее изучено. Эктопированная щитовидная железа редко встречается в повседневной клинической практике, заболевание является малоизвестным, чем вызывает интерес у практикующих врачей-эндокринологов, хирургов и онкологов.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 47 лет, поступила в стационар Первой Республиканской клинической больницы г. Ижевска в июне 2022 года. Основные жалобы: объёмное образование на шее, дискомфорт при глотании и дыхании. Из анамнеза пациентки известно, что вышеописанные жалобы беспокоили на протяжении 1,5 лет. Пациентка состояла на учёте у эндокринолога, так как в 2002 году ей была выполнена гемитиреоидэктомия справа по поводу диффузно-узлового зоба. Среди сопутствующих заболеваний:

гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца.

Объективно: при осмотре выявлено гиперстеническое телосложение (ИМТ = 38), ожирение 2 ст. Щитовидная железа левой доли не увеличена, неоднородная при пальпации, безболезненная. В подчелюстной области по срединной линии пальпируемое образование около 4 см, плотное, подвижное, безболезненное.

Лабораторные и инструментальные методы исследования:

- биохимический анализ крови: ТТГ – 0,6 мкМЕ/мл (0,35–4,5); Т3 – 3,2 МЕ/мл (3,5–6,5); Т4 – 11,7 пмоль/л (11,5–22,7). Гормоны щитовидной железы в пределах нормы;

- по данным электрокардиографии (ЭКГ): неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

- по данным ультразвукового исследования (УЗИ): эхографические признаки после гемиструмэктомии справа, множественных образований правой доли, образования средней линии шеи. По средней линии шеи локализуется изоэхогенное образование с ровным, чётким контуром, неоднородной структуры, гиперваскулярное, с гиперэхогенным включением с акустической тенью 15 мм. Размеры образований 31×34×32 мм. Объём щитовидной железы 16,8 куб. см, перешеек – 3,1 мм. Регионарные лимфоузлы без особенностей.

- по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) диагностирована гемитиреоидэктомия справа. Увеличение левой доли щитовидной железы в комплексе с её структурными изменениями (зоб). Образование подъязычной области, вероятно исходящее из перешейка щитовидной железы. Умеренная подчелюстная лимфаденопатия.

- тонкоигольная пункционная биопсия щитовидной железы является «золотым стандартом» морфологической диагностики на дооперационном этапе [5].



Рисунок 1. Ультразвуковое исследование щитовидной железы

Figure 1. Ultrasound of the thyroid gland

Цитологическое заключение: LS-кровь, тиреоциты отсутствуют. Bethesda I. Образование шеи – коллоид, эпителиоциты без признаков атипизма. Эктопированная ткань щитовидной железы. Заключение интерпретировалось на основе стратификации риска малигнизации узловых образований щитовидной железы в рамках международных классификационных систем Bethesda [6, 7].

На основании проведённого обследования выставлен клинический диагноз: диффузно-узловой зоб 2 степени (по ВОЗ), эутиреоз. Рецидив. Осложнения: компрессионный синдром.

Таким образом определены показания для оперативного вмешательства.

Ход операции: под эндотрахеальным наркозом дугообразным разрезом на передней поверхности шеи послойно обнажена эктопированная щитовидная железа размерами 8×6×4 см, содержащая множество узлов плотно эластической консистенции до 1 см в диаметре. С окружающими тканями железа не сращена. Порционно

выполнена её мобилизация, гемостаз прошиванием, перевязкой и электрокоагуляцией. Контроль гемостаза – сухо. Ложе дренировано резиновой полоской, что используется рутинно после традиционных вмешательств [8]. Послойно рана ушита. Наложена спиртовая асептическая повязка.

Результат морфологического исследования биопсийного материала (протокол № 8609): выявлен диффузно-узловой пролиферирующий коллоидный зоб с функциональной активностью тиреоидного эпителия, участками обызвествления ткани. Злокачественное новообразование было опровергнуто. Таким образом эктопированная ткань щитовидной железы, расположенная в подъязычной области, не является злокачественным новообразованием.

Послеоперационный период прошёл гладко с улучшением состояния, пациентка была выписана на 7-е сутки. Рекомендации при выписке: динамическое наблюдение у эндокринолога, хирурга.



Рисунок 2. Диффузно-узловой зоб 2 степени, эутиреоз
Figure 2. Diffuse nodular goiter of the 2nd degree, euthyroidism

Вывод

Эктопированная ЩЖ может быть представлена паренхиматозным зобным узлом с гипо- или гиперфункцией и разнообразными патологическими процессами, идентичными тем, что выявляются в обычно расположенном органе. Редко в эктопированной ткани щитовидной железы выявляют доброкачественные и злокачественные опухоли, а также тиреоидит Хашимото. Основным направлением исследования пациента с диффузно-узловым зобом 2 степени было исключение злокачественной опухоли щитовидной железы, так как по данным анамнеза у пациентки произошёл рецидив, что могло повлиять на «повышение онкологического риска» в отношении рака щито-



Рисунок 3. Щитовидная железа (послеоперационный материал)
Figure 3. Thyroid gland (postoperative material)

видной железы. Причинами рецидива могло стать первичное хирургическое лечение с оставлением мелких узлов в противоположной доле или остающейся части оперированной доли. Озлокачествление рецидивного зоба, по данным разных авторов, наблюдается с частотой от 8,1 до 20 % и происходит «скрыто» без чётких клинических симптомов рака щитовидной железы. Таким образом, эктопированная щитовидная железа является малоизученным заболеванием и, как демонстрируют наши наблюдения, может быть интерпретирована неверно, очень важно своевременно провести диагностику и назначить лечение, равно как и повышение осведомленности врачей других специальностей.

Литература [References]

- 1 Успенская А.А., Черников Р.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В., Семенов А.А., Чинчук И.К. и др. Автономно функционирующие узлы щитовидной железы (эпидемиология, клиника, диагностика). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2014;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/avtonomno-funktsioniruyuschie-uzly-schitovidnoy-zhelezy-epidemiologiya-klinika-diagnostics> [Uspenskaya A.A., Chernikov R.A., Vorobyev S.L., Slepsov I.V., Semenov A.A., Chinchuk I.K., etc. Autonomously functioning thyroid nodes (epidemiology, clinic, diagnostics). *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2014;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/avtonomno-funktsioniruyuschie-uzly-schitovidnoy-zhelezy-epidemiologiya-klinika-diagnostics> (In Russ)].

- 2 Альмяшев А.З. Эктопированная щитовидная железа: обзор литературы и анализ клинического наблюдения. *Опухоли головы и шеи*. 2013;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ektopirovannaya-schitovidnaya-zheleza-obzor-literatury-i-analiz-klinicheskogo-nablyudeniya> [Almyashev A.Z. Ectopic thyroid gland: literature review and analysis of clinical observation. Tumors of the head and neck. 2013;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ektopirovannaya-schitovidnaya-zheleza-obzor-literatury-i-analiz-klinicheskogo-nablyudeniya> (In Russ)].
- 3 Зима Д.В., Алиев М.А., Кульбаба П.В., Зяблицкая Е.Ю., Безруков О.Ф., Малов А.Е. Эктопия щитовидной железы: механизмы и клинические наблюдения. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2019;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ektopiya-schitovidnoy-zhelezy-mehanizmy-i-klinicheskie-nablyudeniya> [Zima D.V., Aliyev M.A., Kulbaba P.V., Zyablitskaya E.Yu., Bezrukov O.F., Maslov A.E. Ectopia of the thyroid gland: mechanisms and clinical observations. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2019;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ektopiya-schitovidnoy-zhelezy-mehanizmy-i-klinicheskie-nablyudeniya> (In Russ)].
- 4 Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Криволапов Д.С., Пришвин А.П. Концепция диагностики и лечения хирургических заболеваний щитовидной железы. URL: <https://cyberleninka.ru> [Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Krivolapov D.S., Prishvin A.P. The concept of diagnosis and treatment of surgical diseases of the thyroid gland. URL: <https://cyberleninka.ru> (In Russ)].
- 5 Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Криволапов Д.С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(1):37–46. [Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Krivolapov D.S. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid diseases. Military Medical Journal. 2018;339(1):37–46. (In Russ)].
- 6 Ромашенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., и др. Современные диагностические и малоинвазивные технологии в хирургии щитовидной железы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019;S1:101–105. [Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Krivolapov D.S., etc. Modern diagnostic and minimally invasive technologies in thyroid surgery. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019;S1:101–105. (In Russ)].
- 7 Ромашенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С. Современные возможности диагностики и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы. *Избранные вопросы клинической хирургии*. Самара, 2018;189–198. [Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Krivolapov D.S. Modern possibilities of diagnosis and surgical treatment of thyroid diseases. Selected issues of clinical surgery. Samara, 2018;189–198. (In Russ)].
- 8 Хирургическая эндокринология, руководство / под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. СПб. : Питер, 2004. [Surgical endocrinology, manual / edited by A.P. Kalinin, N.A. Maistrenko, P.S. Vetsheva. St. Petersburg : Peter, 2004. (In Russ)].

Авторская справка

Стяжкина Светлана Николаевна

Д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии.
ORCID 0000-0001-5787-8269; sstazkina064@gmail.com
Вклад автора: разработка концепции исследования, анализ данных.

Турсукова Антонина Алексеевна

Студентка.
ORCID 0009-0009-0418-2781; alecseevna02092001@mail.ru
Вклад автора: сбор материала, анализ и обработка данных.

Чакмина Мария Игоревна

Студентка.
ORCID 0009-0007-6876-4006; chakmina01@mail.ru
Вклад автора: сбор материала, анализ и обработка данных.

Гасанова Мегри Аладдиновна

Студентка.
ORCID 0009-0005-0072-2390; megrigasanova@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, анализ и обработка данных.

Гильмутдинов Алексей Викторович

Студент.
ORCID 0009-0000-1983-859X; leha.gilmutdinov.2000@mail.ru
Вклад автора: сбор материала, анализ и обработка данных.

Author's reference

Svetlana N. Styazhkina

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery.
ORCID 0000-0001-5787-8269; sstazkina064@gmail.com
Author contributions: research concept development, data analysis.

Antonina A. Tursukova

Student.
ORCID 0009-0009-0418-2781; alecseevna02092001@mail.ru
Author's contribution: data capture & processing, data analyze.

Mariya I. Chakmina

Student.
ORCID 0009-0007-6876-4006; chakmina01@mail.ru
Author's contribution: collection of material, analysis and data processing.

Megri A. Gasanova

Student.
ORCID 0009-0005-0072-2390; megrigasanova@mail.ru
Author's contribution: development of the research concept, data analysis and processing.

Aleksey V. Gilmutdinov

Student.
ORCID 0009-0000-1983-859X; leha.gilmutdinov.2000@mail.ru
Author's contribution: collection of material, analysis and data processing.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.2>

CASE DESCRIPTION

УДК 611.346.5:612.76

COECUM MOBILE. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.А. Исаев^{1,2}, А.Н. Сергеев¹, А.М. Морозов¹, М.С. Шестаков^{1,2}¹Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д. 4, Тверь, Россия, 170100²Калининская центральная районная клиническая больница, пос. Химинститута, д. 59, Тверь, Россия, 170032

Резюме. Аномалии положения и прикрепления толстой кишки в брюшной полости включают в себя большое количество вариантов. В ряде случаев патология не ограничивается исключительно подвижностью слепой кишки, а сочетается с нарушением фиксации восходящей ободочной кишки, отсутствием прикрепления печёночного и селезёночного углов, опущением правой половины толстой кишки или тотальным колоноптозом. Представлена хирургическая патология, связанная с аномалией положения и прикрепления ободочной кишки в брюшной полости, а также случай зависимости аномалии положения и прикрепления правой половины ободочной кишки от типа телосложения, имеющий определённые клинические проявления. В статье описаны клинические проявления данной патологии, методы диагностики и лечения с хорошими ближайшими и отдалёнными результатами фиксации. Предложены собственные методики оперативного лечения в зависимости от анатомического варианта патологии. Восстановление анатомического правильного положения кишечника в брюшной полости оперативное. Предлагаемая операция выполняется с учётом варианта аномалии.

Ключевые слова: аномалия фиксации, coecum mobile, печёночный угол, параректальный доступ, забрюшинная фиксация, пассаж бария.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Исаев Ю.А., Сергеев А.Н., Морозов А.М., Шестаков М.С. Coecum mobile. Обзор литературы и клиническое наблюдение. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):125–131. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.2>

COECUM MOBILE. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

Y.A. Isaev^{1,2}, A.N. Sergeev¹, A.M. Morozov¹, M.S. Shestakov^{1,2}¹Tver State Medical University, 4 Sovetskaya str., Tver, 170100, Russia²Kalininskaya Central District Clinical Hospital, 59 village Chemical Institute, Tver, 170032, Russia

Abstract. Relevance. Anomalies of the position and attachment of the colon in the abdominal cavity includes a large number of options. In some cases, the pathology is not limited exclusively to the mobility of the cecum, but is combined with a violation of the fixation of the ascending colon, the absence of attachment of the hepatic and splenic angles, omission of the right half of the colon or total colonoptosis. **Results.** There is surgical pathology associated with abnormal position and attachment of the circumferential intestine in the abdomen and a case of abnormal position dependency and an anomaly of the attachment of the right side of the circumferential intestine, depending on body type, which have certain clinical manifestations. Clinical manifestations of this pathology, methods of diagnosis and treatment with favorable results are described in the article. Also own surgical treatment methods depending on the anatomical variant of the pathology are presented in the article. **Conclusion.** The anatomical restoration of the correct position of the intestine in the abdominal cavity is operative. The proposed operation is performed taking into account the anomaly variant.

Key words: fixation anomaly, coecum mobile, Angle of the liver, Pararectal access, Abdominal fixation, barium promotion.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Isaev Y.A., Sergeev A.N., Morozov A.M., Shestakov M.S. Coecum mobile. Literature review and clinical observation. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):125–131. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.2>

Актуальность

Различные варианты положения и фиксации толстой кишки занимают значительное место в структуре аномалий брюшной полости [1, 2]. Наиболее часто среди всех аномалий, которые локализуются в брюшной полости, встречаются нарушения прикрепления и развития правой половины ободочной кишки (также в литературе обозначается как «подвижная слепая кишка»). В некоторых случаях отмечается сочетание данной патологии с такими нарушениями как отсутствие фиксации печёночного и селезёночного изгибов, аномалия фиксации восходящей ободочной кишки, птоз правой половины толстой кишки [3–5].

Подобные аномалии, возникающие в правой половине ободочной кишки, могут привести к колоноптозу, нарушениям со стороны систем кровообращения и лимфообращения, натяжению собственной брыжейки и постоянному раздражению её рецепторного поля [6, 7]. Также стоит отметить и тот факт, что отсутствие опоры для задней стенки восходящей ободочной кишки и перегибы кишечника способствуют нарушению механического продвижения кишечного содержимого и, как следствие, развитию кишечной непроходимости, а также возникновению в её стенке воспалительного процесса. Ещё одной причиной, предрасполагающей к заворотам слепой кишки, илеоцекальной инвагинации, является наличие общей илеоцекальной брыжейки [8–11].

Клинически патология фиксации толстого кишечника проявляет себя болями в животе, диспепсическими расстройствами, нарушениями стула [7, 12, 13]. Трудности диагностики этого заболевания заключаются в идентичности его клинической картины проявлениям острого и хронического аппендицита, гастрита, колита, аднексита [14, 15]. Не редки случаи, когда пациенты после выполненной аппендэктомии не избавляются от имевшихся ранее болей в правой подвздошной области [14, 16]. Часто не приносят положительных результатов попытки консервативного лечения запоров [14], а оставление нефиксированной слепой кишки после расправления её заворота или илеоцекальной инвагинации, как правило, приводит к рецидивам [11, 17, 18]. Кроме того, толстый кишечник, при застойных воспалительных процессах в нём, может стать очагом хронической интоксикации и инфекции длительно сенсibiliзирующих организм.

В настоящее время основным способом лечения заболевания, вызванного нарушением прикрепления и развития различных отделов ободочной кишки, является хирургическая коррекция. Известно достаточно много способов хирургического лечения [5, 19–21]. Выполнение последних не всегда учитывает особенности анатомии и патологического процесса у отдельного пациента. Вышеизложенное диктует необходимость систематизации клинических проявлений патологии развития и прикрепления толстой кишки в брюшной полости, совершенствования методов диагностики и разработки менее травматичных и достаточно эффективных способов оперативного лечения.

Обсуждение

Аномалии положения, прикрепления и развития различных отделов толстого кишечника, проявляющиеся определённой клинической картиной, рассматриваются многими авторами как самостоятельные заболевания под различными терминами: *coesum mobile*, псевдоаппендицит, слепокишечная девиация, правосторонний колоноптоз, долихоколон, тазовая слепая кишка и другие [4, 21, 22]. Наиболее часто встречается и имеет практическое значение такой вариант, как подвижность и опущение слепой кишки с нарушением фиксации восходящей ободочной.

Многие авторы в своих работах используют термин «*coesum mobile*» как обобщающее понятие, под которым подразумевается патология развития, аномальное положение в брюшной полости, чрезмерная подвижность всей правой половины ободочной кишки, с чем, очевидно, и связана значительная вариабельность данных о частоте этой патологии от 6,8 до 31,4 %. При этом установлено, что у женщин данное заболевание встречается почти в 3 раза чаще, чем у мужчин: 36,5 % против 8,9 % [7, 19].

Впервые описание патологической подвижности правой половины толстой кишки, обусловленной наличием общей подвздошно-слепокишечной брыжейки, было дано В.Л. Грубером. Другие авторы отмечали «возможность отсутствия прикрепления слепой кишки», описывали увеличенную, удлинённую, подвижную слепую и восходящую ободочную кишки. Понятие о «*coesum mobile*» как самостоятельном заболевании впервые было предложено Ф.О. Гаусманом, а клиника и диагностика позже описаны другими авторами [4, 12].

Вопросы подвижности слепой и восходящей ободочной кишок являлись предметами обсуждения на Всесоюзных и Всероссийских съездах хирургов. Учёных интересовали вопросы этиологии и патогенеза, способы хирургического лечения патологии, а также вопросы классификации заболевания и выделения его в отдельную нозологическую форму. Согласно международной классификации болезней МКБ-10, врождённым аномалиям фиксации кишечника присваивается код Q43.3, включающий врождённые спайки, неправильный поворот ободочной кишки, наличие общей брыжейки. Наибольший практический интерес представляет вариант сочетания правостороннего долихоколона с патологической подвижностью восходящей ободочной кишки. Увеличение длины восходящей ободочной и недостаточная фиксация приводят к значительным функциональным нарушениям толстого кишечника [4, 23].

Этиология и анатомия

Основным этиологическим фактором аномалии положения и прикрепления толстого кишечника, по мнению ряда учёных, является нарушение его эмбриогенеза, хотя не исключаются и приобретённые факторы – травматическое повреждение брыжейки толстого кишечника, ослабление и растяжение собственных связок ободочной кишки в результате беременности, трудовой деятельности, связанной с подъёмами тяжестей, тяжёлые соматические заболевания, вызвавшие прогрессивное похудание [8, 24, 25].

Процесс фиксации толстой кишки начинается в раннем эмбриональном периоде [26]. Рост кишечной трубки происходит быстрее, чем сосудов, её питающих, а натяжение последних, в различной степени, нарушает кровоснабжение кишечной стенки, что компенсируется сосудистыми образованиями связочного аппарата кишки и различного рода плёнчатыми наслоениями. Неодинаковая степень расстройства кровообращения при прохождении зачатка ободочной кишки под правой долей печени обуславливает различную степень образования спаек между ней и ободочной кишкой. Если зачаток свободно спустился на вентральную поверхность, расстройство кровообращения компенсируется сращениями с покрывающим её брюшинным покровом (формирование почечно-ободочной связки). Таким образом, можно проследить формирование связочного аппарата толстой кишки вдоль всего пути её продвижения. Выравнивание условий кровообращения толстой кишки в процессе роста осуществляется её прикреплением к пристеночной брюшине [26–28]. Закладываемые в раннем эмбриональном периоде связки являются наиболее постоянными. В большинстве случаев встречаются левая диафрагмально-ободочная связка, латеральная восходящая, печёчно-ободочная, брыжеечно-ободочная, латеральная ободочная нисходящая, брыжеечно-половая, наружная слепокишечная, илеоцекальная [29].

При задержке развития возможен ряд аномалий положения и прикрепления толстой кишки в брюшной полости, причём чаще наблюдаются нарушения процессов фиксации. В раннем детском возрасте подвижность слепой кишки наблюдается в 73,2–80 % случаев, а к пятнадцатилетнему возрасту она занимает правую подвздошную ямку [30, 31]. Фиксация толстого кишечника к заднебоковой поверхности брюшной стенки осуществляется брыжейкой, брюшиной, постоянными связками, количество которых индивидуально [2], а также путём сращения задней поверхности восходящей и нисходящей ободочной кишки с забрюшинными фасциальными образованиями при интраперитонеальном положении кишечника [24, 29, 32]. К наиболее постоянным связкам можно отнести брыжеечно-половую, латеральную слепокишечную, аппендикулярную. Наличие этих связок в значительной степени уменьшает маятникообразные девиации слепой кишки. В области восходящей ободочной кишки следует отметить наиболее постоянное анатомическое образование – восходящую ободочно-латеральную связку, достаточно прочно фиксирующую этот отдел ободочной кишки к боковой брюшной стенке. Наибольшая динамическая нагрузка приходится на связочный аппарат в области печёчного и селезённого углов, так как здесь к весу восходящего и нисходящего отделов кишечника добавляется вес поперечно-ободочной и большого сальника. Связочный аппарат в этих местах представлен диафрагмально-ободочной и поперечно ободочными связками. Фиксация левого изгиба наиболее прочна и постоянна и осуществляется левосторонней диафрагмально-ободочной и селезёчно-ободочной связками [27].

Клиника и диагностика

Нарушения положения и прикрепления толстого кишечника в брюшной полости могут проявлять себя болями, локализующимися в правой подвздошной области. Характер болей различен и зависит от вызвавшей их причины: ишемические, воспалительного характера, из-за натяжения нервных окончаний брыжейки [7, 12, 33]. Особенно часто боли возникают при беге и подъёме тяжестей, а уменьшаются в положении лёжа на спине или правом боку [5, 34]. Другим характерным симптомом является нарушение стула по типу запоров [20, 35]. Длительный стаз содержимого в ободочной кишке, неизбежные при этом процессы гниения и брожения в ней приводят к вторичному колиту. Большинство авторов приходят к мнению, что запоры характерны для поздней стадии заблуждения, когда имеются вторичные изменения со стороны толстой кишки. В отдельных случаях могут наблюдаться диспепсические явления в виде тошноты, отрыжки, рвоты, которые указывают на значительную выраженность патологического процесса [1, 12, 36].

В анамнезе длительное лечение по поводу хронического аппендицита, колита, синдрома раздражённого кишечника, аппендэктомия [9, 37]. Нередки случаи сочетания опущения правой половины ободочной кишки с правосторонним нефроптозом, симптомы илеоцекальной инвагинации или заворота слепой кишки [26, 38, 39]. При объективном исследовании может отмечаться вздутие живота в правой подвздошной области, небольшая болезненность в правой боковой и подвздошной областях [1, 12]. Глубокой пальпацией определяется смещаемая медиально «урчащая» слепая кишка. Лабораторные методы для данной патологии не являются информативными, но необходимы в плане подготовки пациента к операции. Наиболее информативным методом инструментального обследования является рентгенологический. Основными рентгенологическими признаками являются смещаемость правой половины ободочной кишки, опущение слепой кишки, опущение печёчного и селезённого изгибов, увеличение длины правой половины ободочной кишки, её расширение, длительный застой контраста в слепой кишке [1, 40, 41].

Хирургическое лечение аномалий фиксации толстого кишечника

Первые операции фиксации толстого кишечника заключались в деторсии заворота слепой кишки и фиксации к пристеночной брюшине задней поверхности брюшной стенки. Мнение большинства авторов сходилась в том, что клинически проявляющаяся патология фиксации нуждается в оперативной коррекции, что способствовало разработке различных методик хирургической коррекции. Разработанные авторами способы фиксации можно условно разделить на несколько видов: цео- и колонофиксация с рассечением и без рассечения париетальной брюшины по месту прикрепления толстой кишки; операции, при которых уменьшение подвижности кишечника осуществляется путём укорочения его брыжейки, гофрируя или подшивая её к брюшной стенке; операции, при которых производится резекция подвижных участков ободочной кишки [1, 3, 7, 30, 42].

Так, операция Бира заключается в подшивании брыжейка слепой кишки к задней брюшной стенке; операция Гуссбаума – в фиксации слепой кишки отдельными швами к париетальной брюшине правой подвздошной ямки; операция Вильмса – в выкраивании в правой подвздошной ямке треугольного лоскута париетальной брюшины и помещении слепой кишки в образованный карман. Особый интерес представляет операция Ильина, при которой париетальная брюшина правого бокового канала рассекается на протяжении подвижного участка восходящей кишки, затем края рассечённой брюшины сшиваются с внутренней и задне-наружной тениями кишки. Методика, предложенная И.Х. Геворкяном, основана на забрюшинной фиксации восходящего отдела ободочной кишки. Операции, в основе которых лежит внутрибрюшная фиксация слепой кишки (без рассечения париетальной брюшины), наиболее просты, однако они не гарантируют прочную и длительную иммобилизацию [7, 19, 23, 30, 33].

Известные методики, не учитывающие индивидуальные особенности нарушений фиксации, имеют как положительные, так и отрицательные стороны [33, 43]. В связи с этим Ю.А. Исаевым и соавторами разработан и внедрён в клиническую практику новый способ оперативного лечения подвижной слепой кишки (патент на изобретение РФ №1780720) с хорошими ближайшими и отдалёнными результатами. Способы хирургической коррекции патологической подвижности различных отделов ободочной кишки, предусматривающие индивидуальный, физиологичный и наименее травматичный метод оперативного вмешательства предполагает забрюшинную фиксацию правой половины толстой кишки с формированием печёночного угла [19].

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 29 лет, поступила 26.09.2022 г. в плановом порядке в хирургическое отделение ГБУЗ Тверской области «Калининская центральная районная клиническая больница». Госпитализированная астенического типа телосложения. Рост 190 см, вес 65 кг. При поступлении предъявляла жалобы на периодические боли в правой половине живота, нередко связанные с физической нагрузкой (бег, длительная ходьба), а также нарушение стула по типу запоров в течение многих лет. Несколько раз обращалась к гастроэнтерологу, хирургу. Неоднократно была госпитализирована в хирургические стационары с подозрением на острый аппендицит, при этом показаний к аппендэктомии поставлено не было, не оперирована. Из сопутствующей патологии отмечается двусторонний нефроптоз, выявленный при ультразвуковом исследовании, без признаков нарушения функции почек.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Язык влажный. Живот симметричен, не вздут, участвует в акте дыхания, при глубокой пальпации выявлена смещаемая медиально слепая кишка. Пальпация ободочной кишки безболезненна. Диагноз при поступлении: аномалия фиксации правой половины ободочной кишки.

В условиях стационара выполнена серия обзорных рентгенограмм с пассажем суспензии сульфата бария по кишечнику в ортостатическом положении. При этом отмечено низкое положение всей правой половины ободочной кишки, ниже гребня правой подвздошной кости. Слепая кишка опущена до входа в малый таз. Выявлено также фактически отсутствие характерного печёночного угла кишечника и длительное (до 24 часов) нахождение контраста в слепой кишке (рис. 1). Клинические и биохимические анализы крови и мочи соответствовали норме. Предоперационная подготовка заключалась в назначении безшлаковой диеты в течение 4-х суток до поступления в стационар.

27.09.2022 г. под интубационным наркозом выполнено оперативное лечение по разработанной методике: фиксация правой половины ободочной кишки с формированием печёночного угла. Лапаротомия выполнена правосторонним параректальным разрезом. На операции вся правая половина ободочной кишки свободно выведена в рану. Общая илеоцекальная брыжейка высотой до 15 см, при этом слепая кишка может быть смещена до средней линии. Червеобразный отросток без признаков острого или хронического воспаления. Левая половина кишки имеет селезёночный изгиб и фиксирована.



Рисунок 1. Рентгенограмма с пассажем суспензии сульфата бария по кишечнику в ортостатическом положении пациентки А.

Figure 1. Radiograph with passage of a suspension of barium sulfate through the intestine in the orthostatic position of patient A.

Изначально выполнена типичная аппендэктомия, поскольку в случае воспаления червеобразного отростка, выведение в рану фиксированной слепой кишки будет затруднительным. После рассечения париетальной брюшины от правой подвздошной ямки до подпечёночного пространства на длину около 15 см произведена фиксация правой половины ободочной кишки путём её подшивания к забрюшинным фасциальным структурам. Таким образом, сформирован печёночный угол. Листки рассечённой париетальной брюшины правого бокового канала подшиты к стенке восходящей ободочной кишки.

Течение послеоперационного периода без осложнений. В первые двое суток отмечено усиление перистальтики кишечника. Нормализация стула через 8–10 дней после операции. Швы сняты на 10-е сутки после операции. Операционная рана зажила первичным натяжением. Выписана из хирургического стационара на 10-е сутки после операции 07.10.2022 г. на амбулаторное лечение у хирурга по месту жительства.

При контрольном осмотре через 1 и 3 месяца после операции состояние пациентки удовлетворительное. Жалоб не предъявляла. Трудоспособность восстановлена полностью. Стул нормализовался. Медикаментозной коррекции моторной функции кишечника не требовалось.

Заключение

Патология фиксации толстой кишки в брюшной полости преимущественно проявляется опущением и избыточной подвижностью правой половины ободочной кишки. Данная патология может проявляться определённой клинической картиной. Уточнение диагноза возможно не сложным рентгенологическим методом. Восстановление анатомического правильного положения кишечника в брюшной полости – оперативное. Предлагаемая операция выполняется с учётом варианта аномалии. В послеоперационном периоде отмечается восстановление моторной функции кишечника.

Литература [References]

- 1 Потемин С.Н. Хронический медленно транзиторный колоностаз: механизмы развития и возможности хирургического лечения. Научное обозрение. *Медицинские науки*. 2016;6:84-103. [Potemin S.N. Chronic slow transient colonostasis: mechanisms of development and possibilities of surgical treatment. *Scientific review. Medical sciences*. 2016;6:84-103].
- 2 Астахов О.Б., Ряховский М.А. К вариантной анатомии толстой кишки. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015;3:95-100. [Astakhov O.B., Ryakhovsky M.A. On variant anatomy of the colon. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2015;3:95-100. (In Russ)].
- 3 Боковой С.П. Симптоматология и диагностика правостороннего висцероптоза. *Урологические ведомости*. 2017;2:16-24. [Side S.P. Symptomatology and diagnosis of right-sided visceroptosis. *Urological reports*. 2017;2:16-24. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7216-24>
- 4 Gasslander T., Larsson I., Wetterfors I. Experience of surgical treatment for chronic idiopathic constipation. *Acta chir. scand.* 1987;153(9):553-555.
- 5 Jiten P. Kothadia, Seymour Katz, corresponding author and Lev Ginzburg Chronic appendicitis: uncommon cause of chronic abdominal pain. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8(3):160-162. <https://doi.org/10.1177/1756283X15576438>
- 6 Петренко Е.В. Сравнительная анатомия слепой кишки у человека и грызунов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;3-2:219-221. [Petrenko E.V. Comparative anatomy of the cecum in humans and rodents. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017;3-2:219-221. (In Russ)].
- 7 Комаров И.А., Исаев Ю.А. Варианты патологической подвижности толстой кишки в брюшной полости и способы её оперативной коррекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1996;2:53. [Komarov I.A., Isaev Yu.A. Variants of pathological mobility of the colon in the abdominal cavity and methods of its operative correction. *Surgery. The magazine named after N.I. Pirogov*. 1996;2:53. (In Russ)].
- 8 Антоненко Ф.Ф., Марухно Н.И., Иванова С.В., Кравцов Ю.А., Сичинава З.А. Подвижный илеоцекальный угол, как причина инвагинации у младенцев. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2022;S:17. [Antonenko F.F., Marukhno N.I., Ivanova S.V., Kravtsov Yu.A., Sichinava Z.A. Movable ileocecal angle as a cause of invagination in infants. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;S:17. (In Russ)].
- 9 Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В. и др. Современные маркеры воспалительного процесса в хирургической практике. *Амбулаторная хирургия*. 2022;1:147-156. [Morozov A.M., Sergeev A.N., Zhukov S.V., et al. Modern markers of the inflammatory process in surgical practice. *Outpatient surgery*. 2022;1:147-156. (In Russ)]. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-147-156>
- 10 Krajewski K., Siewert B., Eisenberg RL. Colonic Dilation. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193:W363-W372.
- 11 Kunishi Y, Tsukamoto M, Yanagibashi T, et al. Cecal Volvulus Resolved Spontaneously. *Intern Med*. 2021;60(6):851-854. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5532-20>
- 12 Атрощенко А.О., Данилов М.А., Поздняков С.В., Долгопятлов И.А. Сочетание раннего рака толстой кишки и незавершенного поворота кишечника. *Злокачественные опухоли*. 2016;2(18):49-54. [Atroschenko A.O., Danilov M.A., Pozdnyakov S.V., Dolgopyatov I.A. Combination of early colon cancer and incomplete bowel rotation. *Malignant tumors*. 2016;2(18):49-54. (In Russ)].
- 13 Клинические рекомендации. Колопроктология. Под ред. Ю. А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015:528. [Clinical recommendations. Coloproctology. Edited by Yu. A. Shelygin. Moscow: GEOTAR-Media. 2015:528. (In Russ)].
- 14 Коростелев А.Н., Кузнецов А.М., Чжао А.В. Заворот слепой кишки после операции на сердце с искусственным кровообращением. *Журнал «Ангиология и сосудистая хирургия»*. 2016;2:161-164. [Korostelev A.N., Kuznetsov A.M., Zhao A.V. Inversion of the cecum after heart surgery with artificial blood circulation. *Journal of Angiology and Vascular Surgery*. 2016;2:161-164. (In Russ)].
- 15 Должиков А.А., Мигунов А.А., Луговской С.Л. Острый аппендицит при редком варианте инвагинации строения червеобразного отростка. клинический случай и обзор литературы. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017;3:3-11. [Dolzhikov AA, Migunov AA, Lugovskoy SL. Acute appendicitis in rare option of invagination structure of vevous process. clinical case and review of literature. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2017;3(3):3-11. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2017-3-3-3-11>
- 16 Юдин А.Л., Щетинин Р.А., Афанасьева Н.И., Юматова Е.А. Мукоцеле червеобразного отростка. *Медицинская визуализация*. 2015;4:68-78. [Yudin A.L., Shchetinin R.A., Afanasyeva N.I., Yumatova E.A. Mucocoele of the vermiform process. *Medical imaging*. 2015;4:68-78. (In Russ)].
- 17 Иванов А.И. Диагностика и лечение запоров обусловленных аномалией фиксации толстой кишки. *Хирургия*. 1991;6:161-162. [Ivanov A.I. Diagnosis and treatment of constipation caused by abnormality of fixation of the colon. *Surgery*. 1991;6:161-162. (In Russ)].

- 18 Плеханов А.Н., Ольховский И.А., Борбоев Л.В., Товаршинов А.И. Случай аномалии развития толстой кишки как причина острой кишечной непроходимости. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(9):99-100. [Plekhanov AN, Olkhovsky IA, Borboev LV, Tovarshinov AI. Colonic malformations as a cause of acute intestinal obstruction. *Pirogov Russian Journal of Surgery. Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2017;(9):99-100. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017999-100>
- 19 Исаев Ю.А. Подвижная слепая кишка: способы оперативного лечения. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2018;4:25-28. [Isaev Yu.A. Movable cecum: methods of surgical treatment. *Verkhnevolsky Medical Journal*. 2018;4:25-28. (In Russ)].
- 20 Bruzzi M, M'harzi L, Poghosyan T, et al. Arterial vascularization of the right colon with implications for surgery. *Surg Radiol Anat*. 2020;42(4):429-435.
- 21 Дуброва С.Э., Фомченко А.А., Сташук Г.А. Аномалии ротации и фиксации кишечника в сочетании с болезнью Крона и опухолями тонкой и толстой кишки. клиническое наблюдение. *Consilium medicum 2020*. 2020;8. [Dubrova S.E., Fomchenko A.A., Stashuk G.A. Anomalies of rotation and fixation of the intestine in combination with Crohn's disease and tumors of the small and large intestine. clinical observation. *Consilium medicum 2020*. 2020;8. (In Russ)].
- 22 Джалагания Б.Т. Болезнь подвижных слепой и восходящей ободочных кишок и «проказы аппендикса». *Вестник новых медицинских технологий*. 2006;1:99-100. [Jalagania B.T. Disease of the movable blind and ascending colon and "appendix leprosy". *Bulletin of New Medical Technologies*. 2006;1:99-100. (In Russ)].
- 23 Акилов Х.А., Саидов Ф.Х., Ходжимухамедова Н.А. Диагностика и лечение хронического колостоза при долихосигме у детей. *Казанский медицинский журнал*. 2013;6:831-838. [Akilov H.A., Saidov F.H., Khodzhimukhamedova N.A. Diagnosis and treatment of chronic colostosis with dolichosigma in children. *Kazan Medical Journal*. 2013;6:831-838. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17816/KMJ1800>
- 24 Осипенко М.Ф., Фролова Н.Н. Повышенная подвижность ободочной кишки. Новосибирская государственная медицинская академия; Новосибирский гастроэнтерологический центр. *Российский медицинский журнал*. 2004;6:13. [Osipenko M.F., Frolova N.N. Increased mobility of the colon. Novosibirsk State Medical Academy; Novosibirsk Gastroenterological Center. *Russian Medical Journal*. 2004;6:13. (In Russ)].
- 25 Martin M.J., Steele S.R. Twists and turns: a practical approach to volvulus and intussusception. *Scand. J. Surg*. 2010;99:93-102.
- 26 Бондар О.Б., Ватаманеску Л.И. Аномалии фиксации толстой кишки у детей. *Хирургия детского возраста*. 2012;4 (37):064-069. [Bondar O.B., Vatamanescu L.I. Anomalies of colon fixation in children. *Surgery of childhood*. 2012;4 (37):064-069. (In Russ)].
- 27 Тошматов Х.З., Тошбоев Ш.О. Аномальный эмбриогенез - как патогенетический фактор развития мальротации кишечника. *Universum: химия и биология*. 2021;3-1(81):25-27. [Toshmatov Kh.Z., Toshboev Sh.O. Abnormal embryogenesis as a pathogenetic factor in the development of intestinal malrotation. *Universum: Chemistry and Biology*. 2021;3-1(81):25-27. (In Russ)].
- 28 Рыбаков К.Д., Седнев Г.С., Морозов А.М. и др. Профилактика формирования спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;29(1):22-28. [Rybakov K.D., Sednev G.S., Morozov A.M. et al. Prevention of the formation of the adhesive process of the abdominal cavity (literature review). *Bulletin of new medical technologies*. 2022;29(1):22-28. (In Russ)]. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-1-22-28>
- 29 Романов П.А. Связочный аппарат толстой кишки. *Архив анатомии и эмбриологии*. 1986;8:42-46. [Romanov P.A. Ligamentous apparatus of the colon. *Archive of Anatomy and Embryology*. 1986;8:42-46. (In Russ)].
- 30 Иоакимис К.Д. Забрюшинная иммобилизация при болезнях подвижной слепой и восходящей кишки. *Хир.* 1971;6:75-79. [Joakimis K.D. Retroperitoneal immobilization in diseases of the mobile blind and ascending intestine. *Khir.* 1971;6:75-79. (In Russ)].
- 31 Сапин М.Р., Кактурский Л.В., Махмудов З.А. Возрастные морфологические особенности желез слепой кишки человека. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2004;3-4:7-11. [Sapin M.R., Kaktursky L.V., Makhmudov Z.A. Age-related morphological features of the glands of the human cecum. *Russian Medico-Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2004;3-4:7-11. (In Russ)].
- 32 Чуркова М.Л., Костюкевич С.В. Эпителий слизистой оболочки толстой кишки в норме и при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;153(5):128-132. [Churkova M. L., Kostyukevich S. V. Epithelium of the colon mucosa in normal and functional and inflammatory bowel diseases. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;153(5):128-132. (In Russ)].
- 33 Neil D.A.H., Reasbeck Ph.G., Reasbeck I.C., Effenev D.I. Caecal volvulus. Ten year experience in an Australian teaching hospital. *Ann Roy Coll Surg. Engl*. 1987;69(6):283-285.
- 34 Боковой С.П. Анатомические взаимоотношения органов правой половины живота при висцероптозе. *Урологические ведомости*. 2016;VI:43-45. [Side S.P. Anatomical relationships of the organs of the right half of the abdomen in visceroptosis. *Urological reports*. 2016;VI:43-45. (In Russ)].
- 35 Мухина Ю.Г., Смирнов А.Н., Дубровская М.И. и др. Трудности диагностики хронического течения синдрома Ледда у детей старшего возраста. *Трудный пациент*. 2006;2:5-9. [Mukhina Yu.G., Smirnov A.N., Dubrovskaya M.I. et al. Difficulties in diagnosing the chronic course of Ledd syndrome in older children. *A difficult patient*. 2006;2:5-9. (In Russ)].
- 36 Ниёзбеков Б.М., Рзаев Т.З., Халилов З.Б., Чиников М.А. Миниинвазивные вмешательства в urgentной хирургии толстой кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(6):109-113. [Niyozbekov BM, Rzaev TZ, Khalilov ZB, Chinikov MA. Minimally invasive interventions in emergency large bowel surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery. Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(6):109-113. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2020061109>
- 37 Джалагания Б.Т. Болезнь подвижных слепой и восходящей ободочной кишок и «проказы аппендикса». *Вестник новых медицинских технологий*. 2006;1:99-100. [Jalagania B.T. Disease of the movable blind and ascending colon and "appendix leprosy". *Bulletin of New Medical Technologies*. 2006;1:99-100.]
- 38 Cesaretti M., Trotta M., Leale I. et al. Surgery to Treat Symptomatic Mobile Cecum Syndrome Is Safe and Associated with Good Recovery Outcomes. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018;2018:4718406. <https://doi.org/10.1155/2018/4718406>.
- 39 Yamamoto T, Tajima Y, Hyakudomi R, Case of colonic intussusception secondary to mobile cecum syndrome repaired by laparoscopic cecorexy using a barbed wound suture device. *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6534-6539. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i35.6534>.
- 40 Тихонов А.А., Ачкасов С.И., Горинов А.В. Рентгенодиагностика врождённых нарушений положения и фиксации толстой кишки. *Медицинская визуализация*. 2006;6:24-30. [Tikhonov A.A., Achkasov S.I., Gorinov A.V. X-ray diagnostics of congenital disorders of the position and fixation of the colon. *Medical imaging*. 2006;6:24-30. (In Russ)].

- 41 Кахаров А.Н. Кахаров М.А. Аномалия фиксации и положения ободочной кишки у взрослых и их клиническое значение. *Здравоохранение Таджикистана*. 2014;3 (322):12-21. [Kakharov A.N. Kakharov M.A. Anomaly of fixation and position of the colon in adults and their clinical significance. *Healthcare of Tajikistan*. 2014;3 (322):12-21. (In Russ)].
- 42 Березовская Т.П., Силантьева Н.К., Невольских А.А. и др. Случай заворота низведенного в малый таз фрагмента ободочной кишки при низкой передней резекции прямой кишки по поводу рака. *Medical visualization*. 2017;21(5):99-105. [Berezovskaya T.P., Silantieva N.K., Nevolskikh A.A., etc. A case of inversion of a colon fragment relegated to the pelvis with low anterior rectal resection for cancer. *Medical visualization*. 2017;21(5):99-105. (In Russ)]. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-5-99-105>
- 43 Черданцев Д.В., Поздняков А.А., Шпак В.В., Рябков Ю.В., Попов А.Е. Анализ осложнений после абдоминальных операций на толстой кишке. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;2. [Cherdantsev D.V., Pozdnyakov A.A., Shpak V.V., Ryabkov Yu.V., Popov A.E. Analysis of complications after abdominal colon surgery. *Modern problems of science and education*. 2017;2. (In Russ)].

Авторская справка**Исаев Юрий Алексеевич**

Канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии.

ORCID 0000-0002-9657-8063

Вклад автора: анализ данных литературы, постановка задач.

Сергеев Алексей Николаевич

Д-р мед. наук, заведующий кафедрой общей хирургии.

ORCID 0000-0002-9657-8063

Вклад автора: анализ данных пациента.

Морозов Артём Михайлович

Канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии.

ORCID 0000-0003-4213-5379

Вклад автора: написание текста работы, анализ результатов.

Шестаков Максим Святославович

ассистент кафедры общей хирургии.

ORCID 0009-0008-5454-144X

Вклад автора: подготовка обсуждения и выводов.

Author's reference**Yuriy A. Isaev**

Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of General Surgery.

ORCID 0000-0002-9657-8063

Author's contribution: Literature data analysis, problem formulation.

Alexey N. Sergeev

Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General Surgery.

ORCID 0000-0002-9657-8063

Author's contribution: patient data analysis.

Artem M. Morozov

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery.

ORCID 0000-0003-4213-5379

Author's contribution: writing the text of the work, analyzing the results.

Maksim S. Shestakov

Assistant of the Department of General Surgery.

ORCID 0009-0008-54-144 X

Author's contribution: preparing discussion and conclusions.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.3>

CASE DESCRIPTION

УДК 617-089.844

РЕДКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ СУХОЖИЛИЙ ЗАДНЕЙ ГРУППЫ МЫШЦ БЕДРА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.В. Миронов¹, В.С. Миронов¹, В.В. Шалин²¹Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина, ул. Стасова, д. 7, Пенза, Россия, 440071²Пензенский институт усовершенствования врачей, ул. Стасова, д. 8А, Пенза, Россия, 440060

Резюме. Введение. Повреждение сухожилий хамстрингов является редко встречающейся высокоэнергетической травмой. **Цель работы** – продемонстрировать редкий клинический случай одновременного повреждения дистального сухожилия полуперепончатой мышцы и дистального сухожилия двуглавой мышцы бедра. **Объект и методы.** Пациентка, 55 лет, упала на льду и села в положение «шпагат». Сразу после травмы возникла резкая боль, отсутствие активного сгибания правой голени. Лечилась консервативно. Однако выраженный болевой синдром и отсутствие активных движений заставили пациентку сделать МРТ и обратиться к травматологу. **Результаты и обсуждение.** После выполнения МРТ и осмотра травматолога диагностировано повреждение дистальных сухожилий полуперепончатой и двуглавой мышц бедра. Выполнено оперативные вмешательства – шов сухожилия и тенodes. Иммобилизация шарнирным тутором с углом сгибания 80 градусов. После иммобилизации в течении 6 недель проводилось дозированное разгибание коленного сустава системой шарниров частотой 5 градусов день. После проведения полного комплекса медицинской реабилитации с использованием физиолечения и аппарата Артромот объём движений – 0/0/180. **Заключение.** Раннее оперативное лечение и грамотные реабилитационные мероприятия позволяют полностью восстановить утраченные функции, даже при таких редких повреждениях.

Ключевые слова. повреждение, шов сухожилия, тенodes, задняя группа мышц бедра.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Миронов А.В., Миронов В.С., Шалин В.В. Редкое повреждение сухожилий задней группы мышц бедра. Клинический случай. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):132–136. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.3>

RARE DAMAGE TO THE TENDONS OF THE POSTERIOR THIGH MUSCLE GROUP. CLINICAL CASE

A.V. Mironov¹, V.S. Mironov¹, V.V. Shalin²¹Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharin, 7 Stasov str., Penza, 440071, Russia²Penza Institute of Advanced Medical Training, 8A Stasov str., Penza, 440060, Russia

Abstract. Introduction. Hamstring tendon injury is a rare high-energy injury. **The aim** of the work is to demonstrate a rare clinical case of simultaneous damage to the distal tendon of the semimembranous muscle and the distal tendon of the biceps femoris. **Object and methods.** The patient is 55 years old, fell on the ice and sat in the "splits" position. Immediately after the injury, there was a sharp pain, the absence of active flexion of the right shin. She was treated conservatively. However, the pronounced pain syndrome and the lack of active movements forced the patient to do an MRI and consult a traumatologist. **Results and discussion.** After performing an MRI and examination by a traumatologist, damage to the distal tendons of the semi-webbed and biceps femoral muscles was diagnosed. Surgical interventions were performed – tendon suture and tenodesis. Immobilization with a sharshnir splint with a bending angle of 80 degrees. After immobilization, a dosed extension of the knee joint with a hinge system with a frequency of 5 degrees per day was performed for 6 weeks. After carrying out a full complex of medical rehabilitation using physiotherapy and the Arthromot apparatus, the volume of movements is 0/0/180. **Conclusion.** Early surgical treatment and competent rehabilitation measures allow you to fully restore the lost functions. Even with such rare injuries.

Key words: injury, tendon suture, tenodesis, posterior thigh muscle group.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Mironov A.V., Mironov V.S., Shalin V.V. Rare damage to the tendons of the posterior thigh muscle group. Clinical case. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):132–136. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.3>

Введение

Хамстринги – это задняя группа мышц бедра, имеющая внутреннюю и наружную части. Наружная часть представляет собой длинную и короткую головки двуглавой мышцы бедра, а внутренняя включает в себя полуперепончатую и полусухожильную мышцы. Все три мышцы начинаются от седалищного бугра, за исключением короткой головки двуглавой мышцы, которая начинается от латеральной губы шероховатой линии бедренной кости. Идут по задней поверхности бедра и прикрепляются: наружная часть хамстринга к головке малоберцовой кости, внутренняя – к задней части мыщелка большеберцовой кости.

Участие хамстрингов в сгибании коленного сустава неоспорима. Важно помнить, что правильное сгибание коленного сустава требует участия обеих половин мышечного каркаса задней группы мышц бедра. Сокращение только внутренней части приводит к сгибанию и медиальной ротации коленного сустава, сокращение только наружной – к латеральной ротации соответственно. Однако без участия других ротаторов движения все равно будут нарушены.

Также хамстринги обеспечивают стабильность коленного сустава в качестве антагониста передней крестообразной связки. Участие в вальгусной и варусной стабильности неизвестно.

Повреждение одного из дистальных сухожилий приводит к резкому болевому синдрому, ограничению активных движения и развитию нестабильности коленного сустава.

Цель работы – демонстрация редкого клинического случая повреждения дистального сухожилия двуглавой мышцы бедра и полуперепончатой мышцы.

Объект и методы

Пациентка А., 55 лет, с её слов, поскользнулась на льду и села на «шпагат», почувствовала резкую боль по задней поверхности нижней трети правого бедра. В дальнейшем беспокоили резкая боль в данной области, ограничение активного сгибания в коленном суставе, хромота и наличие кровоподтека, распространяющегося по задней поверхности правой нижней конечности. С данными жалобами обратилась к травматологу Клинической больницы № 6 им. Г.А. Захарьина. После дообследования госпитализирована в плановом порядке для оперативного лечения в отделение травматологии № 1.

При внешнем осмотре отёк по задней поверхности нижней трети правого бедра. Массивный кровоподтёк багрово-красного цвета, распространяющийся до верхней трети бедра и средней трети голени (рис. 1). Активные движения в коленном суставе – 0/0/40. Пассивные движения – 0/0/180.

Данные лабораторных методов диагностики: Hb – 156 г/л, RBC – $5,0 \times 10^9$ л, Le – $6,0 \times 10^9$ л, СОЭ – 6 мм/ч. Общий анализ мочи: уд. вес – 1018, белок – 0,033 г/л, реакция – кислая, Le – 1–2 в п/зр, эпителий плоский – 0–2 в п/зр. Биохимический анализ крови: билирубин общий – 19,9 мкмоль/л, АЛТ – 28,0 Ед., АСТ – 20,0 Ед., креатинин – 98 мкмоль/л, глюкоза – 6,75 ммоль/л, фибриноген – 2,42 г/л, ТВ – 16 с, МНО – 1,05, АПТВ – 32,8 с. Коагулограмма:

ПИ – 95 %, фибриноген – 312,1 г/л, МНО – 1,05. RW отрицательный. Гепатиты HBsAg, HCV не обнаружены. Анализ крови на ВИЧ: не обнаружен. Сахар крови: 4,3 ммоль/л.

Для полной постановки диагноза были выполнены: R-графия – без костно-травматической патологии. Данные МРТ: МР картина частичного повреждения двуглавой мышцы бедра и коллатеральной связки. Отёк параартикулярных тканей, преимущественно подколенной ямки. Умеренный синовит. Гонартроз 1 ст. При более тщательном исследовании был поставлен диагноз – разрыв дистального сухожилия длинной головки двуглавой мышцы бедра и отрыв от места прикрепления полуперепончатой мышцы (рис. 2).

Оперативное вмешательство выполнялось под эндотрахеальным наркозом. Первым этапом выполнен линейный доступ 7 см по задне-латеральной поверхности правого бедра в проекции дистального конца длинной головки двуглавой мышцы бедра. При ревизии выявлен разрыв сухожилия в средней трети. Концы прошиты нитью FiberWire, концы сухожилий вшиты друг в друга для создания дубликатуры, дополнительное армирование капроновыми швами (рис. 3).

Вторым этапом выполнен разрез 8 см по задне-медиальной поверхности правого бедра так, чтобы разрез начинался от нижней трети бедра и заканчивался в верхней трети голени. При ревизии выявлен отрыв внутреннего пучка и разрыв среднего и наружного пучка у места трифуркации сухожилия полуперепончатой мышцы. Решено выполнить тенodes. Конец сухожилия прошит нитью FiberWare, в области медиального мыщелка большеберцовой кости подготовлено ложе для тенодеза. При помощи анкерного винта BioComposite SwiveLock сухожилие натянуто и фиксировано в костном канале (рис. 4).



Рисунок 1. Внешний вид конечности до операции
Figure 1. Appearance of the limb before surgery



Рисунок 2. Данные МРТ
Figure 2. MRI data

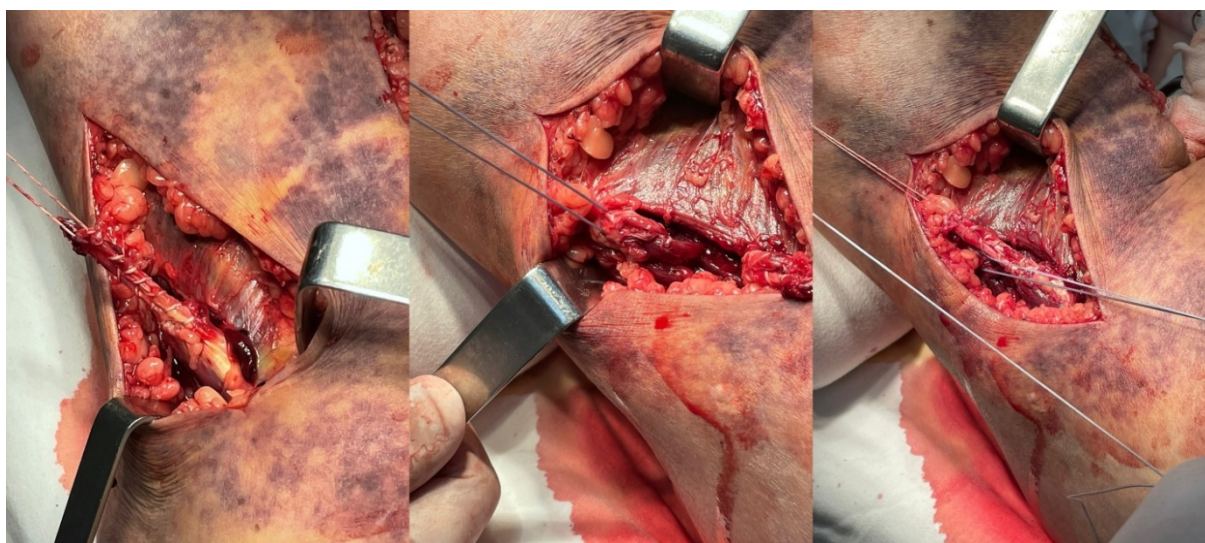


Рисунок 3. Шов сухожилия двуглавой мышцы бедра
Figure 3. Suture of the biceps femoral tendon

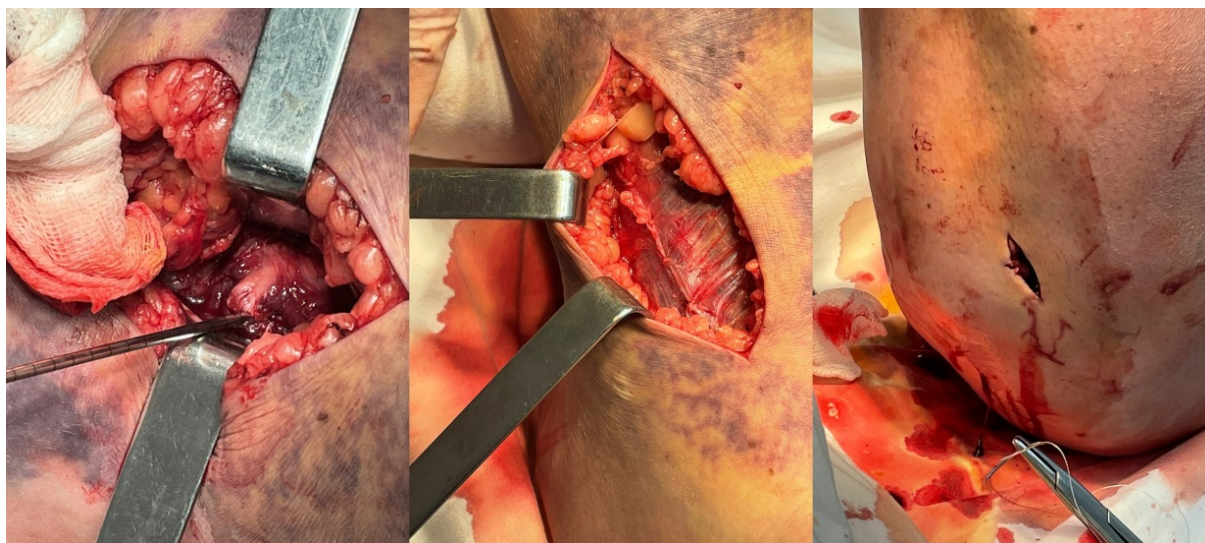


Рисунок 4. Тенodesис сухожилия полуперепончатой мышцы
Figure 4. Tenodesis of the tendon of the semi-webbed muscle



Рисунок 5. Вид послеоперационной раны и итоговое положение конечности
Figure 5. The type of postoperative wound and the final position of the limb

Учитывая давность травмы, оперативное вмешательство выполнялось в положении сгибания коленного сустава под углом 70–80 градусов. Раны послойно ушиты, коленный сустав фиксирован шарнирным тутором под углом 80 градусов (рис. 5).

За время нахождения в стационаре пациентка получила антибактериальную терапию, нестероидные противовоспалительные препараты и антикоагулянты. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями.

Иммобилизация проводилась в течении 6-ти недель. В дальнейшем при помощи системы шарниров проводилось дозированное разгибание с частотой 5 градусов в неделю. В результате наличия стойкой смешанной контрактуры реабилитация заняла 6 месяцев. В отделении медицинской реабилитации проводился комплекс физиотерапевтического лечения (УВЧ, магнитотерапия, лазеротерапия) и применение аппарата Артромот. В конце лечения объём движений в коленном суставе составил 0/0/180.

Обсуждение

Повреждение мышц задней группы носит общее название хамстринг-синдром. Хамстринг-синдром включает в себя повреждение на любом уровне локализации. От вида и уровня травмы зависит тактика лечения.

При спазме мышц, сопровождающемся невритами седалищного нерва, применяются миорелаксанты. В качестве оперативного лечения используется либо парциальная, а при неэффективности и тотальная миотомия.

Повреждения хамстрингов можно разделить на три группы: тотальный или субтотальный разрыв сухожилий, отрыв от места прикрепления, отрывной перелом. При субтотальном разрыве применяют иммобилизационное лечение в положении сгибания для уменьшения мышечного напряжения. При тотальном разрыве используются сухожильные швы.

В результате отрыва от места прикрепления применяют две методики: тенодез и реинсерция. Тенодез используют при застарелых разрывах, реинсерция имеет место быть при свежих повреждениях. При отрывных переломах применяют остеосинтез винтами.

Заключение

В данном клиническом случае описано редкое проявление хамстринг-синдрома – одновременное повреждение сухожилий полуперепончатой и двуглавой мышц задней группы. Своевременное обращение, верно выбранная тактика лечения и ранняя реабилитация позволили в относительно короткие сроки восстановить объём движений поражённого сегмента.

Литература [References]

- Ekstrand J, Krutsch W, Spreco A, Zoest W, Roberts C, Meyer T, Bengtsson H. Time before return to play for the most common injuries in professional football: a 16-year follow-up of the UEFA Elite Club Injury Study. *British Journal of Sports Medicine*. 2020;54(7):421–426.
- Wangenstein A, Tol JL, Witvrouw E, Linschoten R, Almusa E, Hamilton B, Bahr R. Hamstring reinjuries occur at the same location and early after return to sport: a descriptive study of MRI-confirmed reinjuries. *The American Journal of Sports Medicine*. 2016;44(8):2112–2121.
- Whiteley R, Massey A, Gabbett T, Blanch P, Cameron M, Conlan G, Ford M, Williams M. Match high-speed running distances are often suppressed after return from hamstring strain injury in professional footballers. *Sports Health*. 2021;13(3):290–295.
- Kenneally-Dabrowski CJB, Brown NAT, Lai AKM, Perriman D, Spratford W, Serpell BG. Late swing or early stance? A narrative review of hamstring injury mechanisms during high-speed running. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2019;29(8):1083–1091.
- Jacobsen P, Witvrouw E, Muxart P, Tol JL, Whiteley R. A combination of initial and follow-up physiotherapist examination predicts physician-determined time to return to play after hamstring injury, with no added value of MRI. *British Journal of Sports Medicine*. 2016;50(7):431–439.
- Whiteley R, van Dyk N, Wangenstein A, Hansen C. Clinical implications from daily physiotherapy examination of 131 acute hamstring injuries and their association with running speed and rehabilitation progression. *British Journal of Sports Medicine*. 2018;52(5):303–310.
- Green B, Bourne MN, van Dyk N, Pizzari T. Recalibrating the risk of hamstring strain injury (HSI): a 2020 systematic review and meta-analysis of risk factors for index and recurrent hamstring strain injury in sport. *British Journal of Sports Medicine*. 2020;54(18):1081–1088.

- 8 Van Dyk N, Farooq A, Bahr R, Witvrouw E. Hamstring and ankle flexibility deficits are weak risk factors for hamstring injury in professional soccer players: a prospective cohort study of 438 players including 78 injuries. *The American Journal of Sports Medicine*. 2018;46(9):2203–2210.
- 9 Reurink G, Goudswaard GJ, Moen MH, Tol JL, Verhaar JA, Weir A. Strength measurements in acute hamstring injuries: intertester reliability and prognostic value of handheld dynamometry. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2016;46(8):689–696.
- 10 Hickey JT, Timmins RG, Maniar N, Rio E, Hickey P, Pitcher C, Williams M, Opar D. Pain-free versus pain-threshold rehabilitation following acute hamstring strain injury: a randomized controlled trial. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2020;50(2):91–103.
- 11 Hickey JT, Hickey PF, Maniar N, Timmins R, Williams M, Pitcher C, Opar D. A novel apparatus to measure knee flexor strength during various hamstring exercises: a reliability and retrospective injury study. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2018;48(2):72–80.
- 12 Urquhart MN, Bishop C, Turner AN. Validation of a crane scale for the assessment of portable isometric mid-thigh pulls. *The Journal of Strength and Conditioning Research*. 2018;26(5):28–33.
- 13 Beyer EB, Lunden JB, Russell Giveans M. Medial and lateral hamstring response and force production at varying degrees of knee flexion and tibial rotation in healthy individuals. *International Journal of Sports Physical Therapy*. 2019;14(3):376–383.
- 14 Thorborg K, Reiman MP, Weir A, Kemp J, Serner A, Mosler A, Holmich P. Clinical examination, diagnostic imaging, and testing of athletes with groin pain: an evidence-based approach to effective management. *International Journal of Sports Physical Therapy*. 2018;48(4):239–249.
- 15 Macdonald B, McAleer S, Kelly S, Chakraverty R, Johnston M, Pollock N. Hamstring rehabilitation in elite track and field athletes: applying the British Athletics Muscle Injury Classification in clinical practice. *British Journal of Sports Medicine*. 2019;53(23):1464–1473.
- 16 Ruddy JD, Pollard CW, Timmins RG, Williams MD, Shield AJ, Opar DA. Running exposure is associated with the risk of hamstring strain injury in elite Australian footballers. *British Journal of Sports Medicine*. 2018;52(14):919–928.
- 17 Severini G, Holland D, Drumgoole A, Delahunt E, Ditroilo M. Kinematic and electromyographic analysis of the Askling L-Protocol for hamstring training. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2018;28(12):2536–2546.
- 18 Van Dyk N, Behan FP, Whiteley R. Including the Nordic hamstring exercise in injury prevention programmes halves the rate of hamstring injuries: a systematic review and meta-analysis of 8459 athletes. *British Journal of Sports Medicine*. 2019;53(21):1362–1370.
- 19 Ho IMK, Ng LPC, Lee KOL, Luk TCJ. Effects of knee flexion angles in supine bridge exercise on trunk and pelvic muscle activity. *Research in Sports Medicine*. 2020;28(4):484–497.
- 20 Neto WK, Vieira TL, Gama EF. Barbell hip thrust, muscular activation and performance: a systematic review. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2019;18(2):198–206.

Авторская справка**Миронов Александр Владимирович**

Врач травматолог-ортопед.

mir.on.off.mironov@yandex.ru

Вклад автора: анализ клинических данных.

Миронов Владимир Сергеевич

Врач травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии № 1.

mvs783@yandex.ru

Вклад автора: постановка задачи, обобщение клинических данных.

Шалин Владислав Витальевич

Клинический ординатор.

vladshalin190@gmail.com

Вклад автора: написание работы.

Author's reference**Aleksandr V. Mironov**

Orthopedic traumatologist.

mir.on.off.mironov@yandex.ru

Author's contribution: analysis of clinical data.

Vladimir S. Mironov

Orthopedic traumatologist, head of the Department of Traumatology No. 1.

mvs783@yandex.ru

Author's contribution: problem statement, generalization of clinical data.

Vladislav V. Shalin

Clinical resident.

vladshalin190@gmail.com

Author's contribution: writing the work.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.4>

CASE DESCRIPTION

УДК 616.24-002.51

ЭВОЛЮЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛОСТИ ПРИ НЕТУБЕРКУЛЁЗНОМ МИКОБАКТЕРИОЗЕ ЛЁГКИХ

Р.Б. Амансахедов, Н.Н. Макарьянц, А.Ю. Борисова, У.В. Белова, Л.Н. Лепеха, Н.Л. Карпина

Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза, Яузская аллея, д. 2, Москва, Россия, 107564

Резюме. Приводятся результаты длительного наблюдения из практики, показавшего поэтапное формирования полости деструкции у пациента с ограниченным очаговым и перибронхиальным фиброзом лёгочной ткани. Пациентка Х., 54 года, на протяжении более 20 лет наблюдалась у пульмонолога по месту жительства с диагнозом: хронический бронхит с частыми ежегодными обострениями. Поступила в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» с жалобами на выраженную слабость, утомляемость, одышку, длительно сохраняющуюся субфебрильную температуру преимущественно в ночное время, кашель с трудноотделяемой мокротой слизистого характера. При ретроспективном анализе данных компьютерной томографии органов грудной клетки установлено последовательная трансформация локального очагово-перибронхиального уплотнения в средней доле правого лёгкого в ограниченный участок бронхоэктазии и формирование небольшой кистозной полости с распространёнными зонами билатеральной пневмонической инфильтрации. Данное наблюдение показывает практическую значимость КТ исследования в понимании механизмов формирования бронхоэктатической кистозной полости при нетуберкулёзных микобактериозах лёгких.

Ключевые слова: компьютерная томография, нетуберкулёзный микобактериоз лёгких, кистозная полость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Амансахедов Р.Б., Макарьянц Н.Н., Борисова А.Ю., Белова У.В., Лепеха Л.Н., Карпина Н.Л. Эволюция формирования полости при нетуберкулёзном микобактериозе лёгких. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):137–141. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.4>

EVOLUTION OF CAVITY FORMATION IN NON-TUBERCULOSIS MYCOBACTERIOSIS OF THE LUNGS

R.B. Amansakhedov, N.N. Makar'yants, A.Yu. Borisova, U.V. Belova, L.N. Lepekha, N.L. Karpina

Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 2, Moscow, Russia, 107564

Abstract. The results of a long – term observation from practice are presented, which showed the gradual formation of the destruction cavity in a patient with limited focal and peribronchial fibrosis of the lung tissue. Patient H., 54 years old for more than twenty years, was observed by a pulmonologist at the place of residence with a diagnosis of chronic bronchitis with frequent annual exacerbations. She was admitted to the clinic of the FSBSI "CRIT" with complaints of pronounced weakness, fatigue, shortness of breath, prolonged subfebrile temperature mainly at night, cough with difficult-to-separate mucus of a mucous nature. A retrospective analysis of computed tomography of the chest revealed a consistent transformation of local focal peribronchial compaction in the middle lobe of the right lung into a limited area of bronchiectasia and the formation of a small cystic cavity with widespread zones of bilateral pneumonic infiltration. This observation shows the practical significance of CT research in understanding the mechanisms of formation of bronchiectatic cystic cavity in non-tuberculosis mycobacteriosis of the lungs.

Key words: computed tomography; non-tuberculosis mycobacteriosis of the lungs; cystic cavity.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Amansakhedov R.B., Makar'yants N.N., Borisova A.Yu., Belova U.V., Lepekha L.N., Karpina N.L. Evolution of cavity formation in non-tuberculosis mycobacteriosis of the lungs. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):137–141. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.4>

Введение

Патофизиологические особенности бронхоэктазий и формирование лёгочных деструкций сложны и включают: каскад цитокинов, стимуляцию иммунных клеток, выделение эластазы, протеазы и свободных радикалов нейтрофилами, которые приводят к разрушению эластина, элементов мышечной и хрящевой ткани, включая повышенное внутрипросветное и отрицательное трансплевральное давление, снижение мукцилярного клиренса, утолщение стенок, сопутствующее хронической обструкции, приводящей к различным видам бронхоэктазий от тракционных до кистозных [1]. Нетуберкулёзные микобактерии относятся к условно патогенным микроорганизмам рода *Mycobacterium*, которые не входят в состав *M.tuberculosis* complex, но некоторые из них могут вызывать патологические изменения – нетуберкулёзный микобактериоз [2]. Поэтому компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) является необходимым, неинвазивным методом выявления, изучения и динамического наблюдения различных изменений органов дыхания, связанных с нетуберкулёзными микобактериями (НТМБ). В представленном клиническом случае показана возможность неинвазивного динамического наблюдения с помощью КТ ОГК этапов формирования бронхоэктазий и полости деструкции у пациентки с НТМБ лёгких.

Клинический случай

У пациентки Х., 54 года, впервые в 2000 г. наблюдалась выраженная слабость, периодические эпизоды повышения температуры до 37,5 °С, одышка при незначительной физической нагрузке и сухой кашель. На тот период времени она проживала в частном доме, на стенах определялась плесень и сырость. Неоднократные госпитализации, антибактериальная терапия проходила без эффекта.

В конце 2000 г. была проведена резекция верхней доли справа и установлен диагноз: идиопатический фиброзирующий альвеолит. Проводилась терапия преднизолоном в дозе 80 мг/сутки с постепенным снижением до 20 мг/сутки, которую пациентка принимала до 2002 г. Отмечался положительный эффект в виде уменьшения одышки, кашля, слабости и нормализации температуры. Далее, в 2002 г., диагноз был изменён на саркоидоз лёгких, однако в связи с клинической и рентгенологической стабилизацией лечение не проводилось, рекомендовано динамическое наблюдение. В 2015 г., в связи с появлением жалоб на сухой кашель, пациентка была обследована пульмонологом, и на основании положительного бронходилатационного теста установлен диагноз: бронхиальная астма. Назначены ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) – терапия с эффектом. В 2020 г. произошло ухудшение состояния: появилась выраженная слабость и одышка, пульмонологом была назначена небулайзерная бронхо-, муколитическая и противовоспалительная терапия без выраженного эффекта. С июля 2021 г. по настоящее время пациентка получает терапию метипредом с постепенным снижением дозы с 20 мг/сутки до 8 мг/сутки.

В декабре 2021 г. госпитализирована в НИИ пульмонологии им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. По результатам обследования и пересмотра препаратов лёгочной биопсии от 2000 г. был установлен диагноз: идиопатический лёгочный фиброз. Плевропаренхиматозный фиброэластоз. Принято решение о назначении антифибротической терапии нинтеданибом, который получает с 1 февраля 2022 г. В 2022 г. пациентка была госпитализирована по поводу внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии средней степени тяжести в Центр борьбы с туберкулёзом г. Москвы, при обследовании в мокроте выявлены НТМБ *M.avium* complex (MAC). Получены результаты лекарственной чувствительности MAC, и с учётом регулярного повышения температуры до 37,2 °С было принято решение назначить терапию в объёме амикацин – 1 г, кларитромицин 500 2 раза в сутки, рифампицин – 0,6 г/сутки, что эффекта не вызвало.

16.03.2023 г. у пульмонологической комиссии г. Москвы диагноз идиопатического лёгочного фиброза и плевропаренхиматозного фиброэластоза вызывал сомнение, в связи с чем терапия нинтеданибом продлена не была.

17.03.2023 г. госпитализирована в ФГБНУ «ЦНИИТ» для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. При поступлении: состояние средней степени тяжести, телосложение астеническое, кожа и видимые слизистые покровы обычной окраски и влажности. Отёков не наблюдается. В лёгких дыхание везикулярное, в нижних отделах выслушивается крепитация. SaO₂ – 97 % в покое, при физической нагрузке десатурация до 93 %. ЧДД 16/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. АД 100/70 мм рт. ст. ЧСС 62 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления: кашицеобразный стул до двух раз в сутки. В клиническом анализе крови: повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 175 мм/ч; С-реактивный белок (СРБ) – 89 мг/л; ДНК микобактерии туберкулёза (МБТ) в мокроте не выявлена. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) обнаружены при микроскопическом анализе. При ПЦР исследовании выявлены *M.avium* complex.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) отмечено снижение объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) до 50,9 % и жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) до 52,6 %; снижение диффузионной способности лёгких (DLCO SB – 28,4 %) и показателя удельной диффузии (DLCO/VA – 58,6 %). Анализ на неспецифическую флору: получен рост *Streptococcus viridans* – 10⁴ КОЕ/тамп, *Neisseriae* sp. – 10⁴ КОЕ/тамп, *Candida albicans* – 10² КОЕ/тамп.

С целью уточнения диагноза 21.03.2023 г. проведена бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ) и биопсией слизистой бронха. Заключение: диффузный двусторонний деформирующий атрофический бронхит, локальные инфильтративные изменения слизистой промежуточного бронха. Рубцовые стенозы RB5a и RB5b до 2 степени.

В БАЛ нейтрофилы 87 %, КУМ (++) , микробиологически идентифицирована *M.intracellulare*.

Гистологическое исследование материала биопсии слизистой бронха: воспаление стенки бронха без признаков специфичности. При окрасках ШИК и Гроккот структур гриба не выявлено. 24.03.2023 г. выполнено КТ ОГК, где зарегистрирована отрицательная динамика – появление участков инфильтративных изменений лёгочной ткани в средней и нижней доле правого лёгкого.

На КТ ОГК от 31.03.2023 г. нарастание объёма инфильтративных изменений лёгочной ткани в S3, средней, нижней долях правого лёгкого. При выполнении 04.04.2023 г. санационной бронхоскопии наблюдалось выраженное нарастание отёка слизистой оболочки в области устьев субсегментов В5 справа с нарушением дренирования отделяемого.

Весь полученный аспират направлен на исследование в НМИЦ Гематологии. Установлено: СОЭ – более 175 мм/ч, СРБ – 88 мг/л. Определение генов карбапенемаз дало отрицательный результат, индекс оптической плотности галактаманана также отрицательный, посев на аэробную и факультативно-аэробную флору отрицательный. При исследовании анализа крови от 07.04.2023 г.: СОЭ – более 175 мм/ч, СРБ – 118 мг/л. При УЗИ плевральных полостей обнаружена межплевральная полость с содержимым и пузырьками воздуха. Полость была пунктирована с получением небольшого количества густого беловато-зеленоватого отделяемого и воздуха. На КТ ОГК от 10.04.2023 г. выраженная отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений в правом лёгком (рис. 1). При этом сохранялось ежедневное повышение температуры до фебрильных цифр. Учитывая отрицательную рентгенологическую и лабораторную динамику, отсутствие клинической динамики и роста неспецифической флоры в

жидкости, выделенной из бронхоальвеолярного лаважа, несмотря на проводимую терапию, а также полученную лекарственную чувствительность *M.intracellulare*, был рекомендован 12.04.2023 г. перевод в реанимационное отделение для коррекции состояния с последующим принятием решения о хирургической тактике ведения пациентки. В отделении проведена терапия: имипенем циластатин 500 мг + 500 мг 4 раза в сутки в/в кап., амикацин 1 г/сутки в/м, моксифлоксацин 0,4 г/сутки 200 мл в/в кап., азитромицин 500 мг/сутки, метипред 8 мг/сутки, ингаляционная небулайзерная терапия атровентом 3 р/сутки, флуимуцилом 1 р/сутки, амброксолом 2 р/сутки, ингасалином 2 р/сутки, пульмикбудом 2 р/сутки, карбоцистеин 2 р/сутки внутрь, гепарин п/к 5000ЕД 2 р/сутки, гастро- и гепатопротекторная терапия, дезинтоксикационная инфузионная терапия, белковое питание, питьевой режим 1,5–2 л/сутки. Общий объём инфузий – 2,1 л/сутки.

В условиях проводимой терапии у пациентки наблюдается положительная лабораторная динамика в виде снижения СОЭ со 175 мм/ч до 120 мм/ч, снижение СРБ со 118 мг/л до 59 мг/л; положительная клиническая динамика в виде уменьшения общей слабости и утомляемости, улучшение аппетита, переход с фебрильной лихорадки на субфебрильную температуру (до 37,1 °С). По данным посева крови на стерильность от 14.04.2023 г. рост микроорганизмов не получен. Пациентка с клиническим улучшением, положительной рентгенологической (КТ ОГК) динамикой от 04.05.2023 г. выписана под наблюдение пульмонолога по месту жительства с диагнозом: Микобактериоз лёгких, полостная форма, вызванный *M.intracellulare*. КУМ (+). Гиперчувствительный пневмонит, хроническое течение. Рекомендована повторная консультация в ФГБНУ «ЦНИИТ» через 2 месяца.

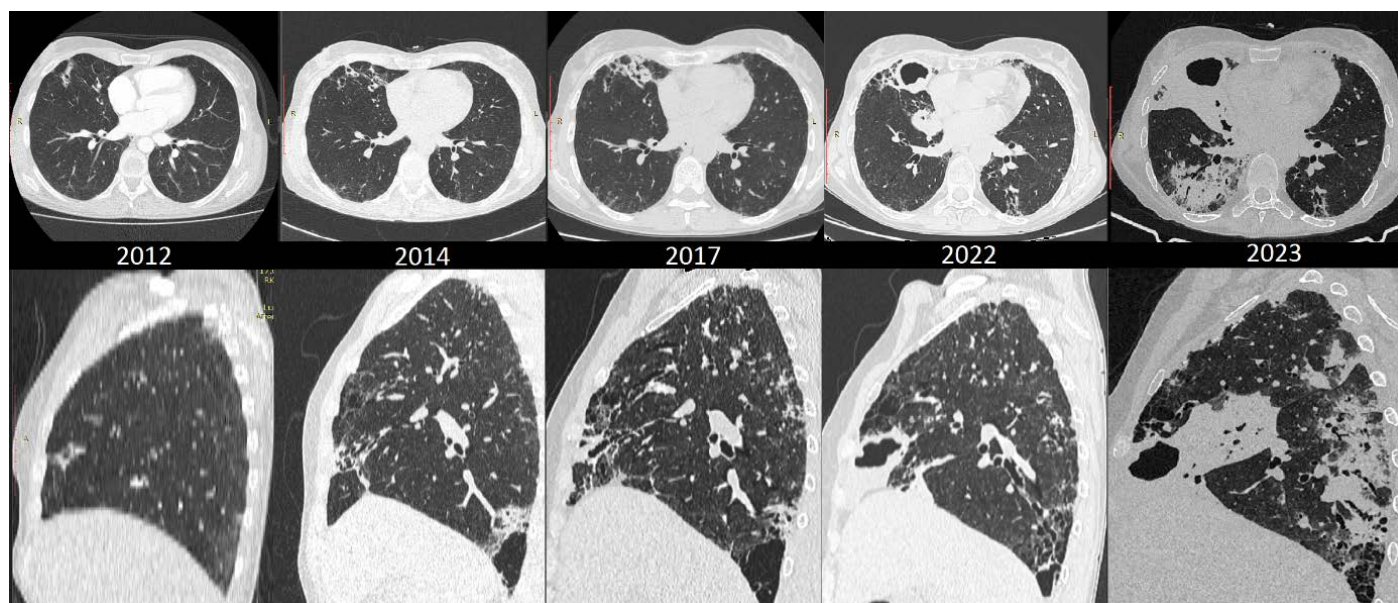


Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки X. за период с 2012 по 2023 годы. Аксиальные изображения и сагиттальные реконструкции. Лёгочный режим

Figure 1. Computed tomography of the chest of patient X. for the period from 2012 to 2023. Axial images and sagittal reconstructions. Pulmonary regime

При анализе КТ органов грудной клетки (в т.ч. ретроспективно) за период с 2012 г. по 17.04.2023 г. (рис. 1): апикальная часть листков плевры в верхушках лёгких утолщена и деформирована плевропульмональными спайками. В периферии обоих лёгких визуализировались слабовыраженные уплотнения межуточной ткани. Состояние после VATS атипичной резекции верхней доли справа от 2000 г. – в зоне операции визуализируется цепочка металлических клипс. На КТ ОГК от 2012 года в средней доле справа отмечались локальные участки бронхоэктазий, площадь которых к 2014 году увеличилась с наличием инфильтрации их стенок и переходом изменений в прилежащую лёгочную ткань, к 2017 году отмечалось дальнейшее распространение инфильтрации в пределах средней доли при сохраняющихся диффузных интерстициальных изменениях, тракционных бронхоэктазий преимущественно субплеврального расположения, со слабовыраженными признаками инфильтрации и микрокистозной перестройки паренхимы в обоих лёгких. К 20.08.2022 г. в средней доле правого лёгкого возникло полостное образование размерами 12×17 мм с неравномерными по толщине стенками, с неровными наружными и бухтообразным внутренним контуром, с воспалённым дренирующим бронхом (Б5) и признаками локальной инфильтрации лёгочной ткани в нижних долях лёгких. Далее, по данным КТ ОГК от 10.04.2023 г., отмечается прогрессирование воспалительного процесса в зоне деструкции в средней доле справа по типу лобита и нарастание интерстициальной, плевральной инфильтрации, появление инфильтративно-пневмонических изменений преимущественно в верхней, нижней доли правого и менее выраженных изменений в верхней, нижней доле левого лёгкого. Отмечается увеличение размера деструкции в S5 справа до 43×30 мм.

При сравнении данных компьютерной томографии органов грудной клетки от 10.04.2023 г. и 04.05.2023 г., изменения в правом лёгком (в том числе в зоне металлических клипс справа) частично регрессировали, в основном за счёт отграничения контуров уплотнений, рассасывания перифокальной инфильтрации при сохраняющейся деструкции справа и сегментарной, лobarной протяжённости уплотнений в обоих лёгких.

Перибронхиальные, плевропульмональные уплотнения в верхушках лёгких с признаками тракционных бронхоэктазий, изменения архитектоники лёгочной ткани с явлениями микрокистозной перестройки в периферических средних, нижних отделах обоих лёгких без существенной динамики. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены, до 10 мм по короткой оси. Плевральные синусы свободны. Сохраняются дегенеративные, дистрофические изменения грудного отдела позвоночника.

Обсуждение

Согласно данным литературы, как при клиническом, так и при рентгенологическом исследованиях наличие бронхоэктазий и бронхогенных деструкций различной этиологии являются нередко источником диагностических ошибок. Большинство авторов, изучающих проблему

формирования бронхоэктазий, считают, что они развиваются в значительной степени согласно гипотезе «порочного круга», передоложенной P.J. Cole в 1986 г. [1].

В некоторых исследованиях указывается на то, что бронхоэктазы не были исходным состоянием возникшей патологии бронхолёгочной системы, а явились результатом воздействия нетуберкулёзной микобактериальной инфекции [3, 4].

Показано, что различные колонии НТМБ не только имеют разный внешний вид, но и разные патофизиологические особенности, со способностью переключаться между гладкой и грубой морфологией, позволяющей переходить от колонизирующего фенотипа к более вирулентной и инвазивной форме [5].

В 2005 году T.S. Kim и соавт. предложили оригинальную гипотезу о связи развития бронхоэктазов и центрилобулярных очагов с полостным поражением, вызванных НТМБ [6]. Патология начинается с утолщения стенки бронха, развивается перибронхиальное утолщение или перибронхиальный очаг и формирует воспалённые кистозные бронхоэктазы, которые проявляются в виде полостного образования или полостной консолидации при КТ исследовании (рис. 2), результаты которых были сопоставлены с гистологическими образцами.

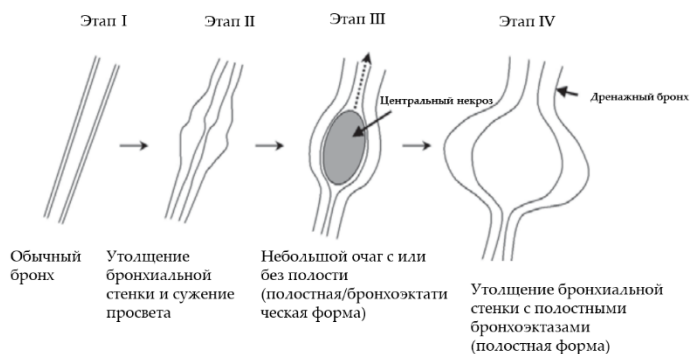


Рисунок 2. Схема формирования полости при НТМБ
Figure 2. The scheme of cavity formation in Non-TB

B. Milliron и соавт. в 2015 г. представили данные о патофизиологических механизмах возникновения бронхоэктазий через призму общепринятой гипотезы «порочного круга» П. Коула с визуализирующими их признаками при различных распространённых и редких заболеваниях органов дыхания [7]. Авторы отмечают влияние хронического воспаления на реснички эпителиальных клеток, на железы слизистой оболочки, что приводит к постепенным изменениям геометрии бронхов и бронхиол, и сопровождается привлечением различных иммунокомпетентных клеток (рекрутинг), с трансформацией в стойкую необратимую дилатацию дыхательных путей через различные механизмы.

По данным Лепеха Л.Н и соавт., в гистологическом исследовании операционного материала лёгких выявлены очаговая или распространённая деструкция эпителиальной выстилки малых дыхательных путей, что соответствовало экссудативной фазе воспаления, характерного для НТМБ [8]. Патология при микобактериозе лёгких была свя-

зана с развитием продуктивно-склеротического воспаления терминальных отделов ацинуса, пролиферацией элементов фиброзной ткани с наиболее выраженной деструкцией клеток реснитчатого эпителия с обильной лимфоидной инфильтрацией всех слоев бронхиальной стенки и переходом воспаления на окружающие ткани.

Заключение

В клинической практике имеются определённые трудности диагностики деструкций различной этиологии, в том числе туберкулёзной каверны, абсцесса лёгкого и

бронхоэктатической полости при НТМБ. Данные КТ исследований, как неинвазивного динамического инструмента для выявления и наблюдения бронхоэктазий, полостей в лёгочной ткани, вносят существенную информацию в установлении топографии патологического субстрата, оценки течения и исходах патологического процесса в органах дыхания. Для дифференциальной диагностики бронхоэктатических полостей необходимо принимать во внимание исходный лёгочный фон заболевания, анамнез, клинические проявления, стадию и течение воспалительного процесса, что может значительно облегчить верификацию деструктивных изменений в органах дыхания.

Литература/References

- Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiectasis. *European Journal of Respiratory Diseases. Supplement*. 1986; 147:6-15.
- Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. Под ред. В.И. Литвинова, Е.М. Богородской, С.Е. Борисова. М.: МНПЦБТ, 2014:256. [Non-tuberculosis mycobacteria, mycobacterioses. Edited by V.I. Litvinov, E.M. Bogorodskaya, S.E. Borisov. Moscow: MNPTSBT. 2014:256. (In Russ)].
- Moore E.H. Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. *Radiology*. 1993;187:777-782. <https://doi.org/10.1148/radiology.187.3.8497629>.
- Tanaka E., Amitano R, Kuze F. Clinical features of the patients with "secondary infection" of Mycobacterium avium complex-Radiographic pattern of progressions in the patients with and without underlying pulmonary conditions. *Kekkaku*. 1993 Jan;68(1):57-61.
- Kimberly To. et al. General Overview of Nontuberculous Mycobacteria Opportunistic Pathogens: Mycobacterium avium and Mycobacterium abscessus. *J. Clin. Med*. 2020;9(8):2541. <https://doi.org/10.3390/jcm9082541>
- Tae Sung Kim, Won-Jung Koh, Joungho Han et al. Hypothesis on the Evolution of Cavitary Lesions in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection: Thin-Section CT and Histopathologic Correlation. *AJR*. 2005;184:1247-1252.
- Milliron B. et al. Bronchiectasis: mechanisms and Imaging of Associated Common and Uncommon Diseases RadioGraphics. 2015;35:1011-1030. <https://doi.org/10.1148/rg.2015140214>
- Лепеха Л.Н., Амансахедов Р.Б., Макарянц Н.Н. и др. Структурно-функциональная характеристика бронхоиолитов, вызванных быстрорастущими штаммами нетуберкулезных микобактерий. *Вестник ЦНИИТ*. 2023;7(1):40-51. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2023-7-1-40-51> [Lepekha L.N., Amansakhedov R.B., Makaryants N.N., et al. Structural and functional characteristics of bronchiolitis caused by fast-growing strains of non-tuberculosis mycobacteria. *Bulletin of the Central Research Institute*. 2023;7(1):40-51. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2023-7-1-40-51> (In Russ)].

Авторская справка

Амансахедов Расул Бердиевич

Д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник.

ORCID 0000-0001-8760-1164; rasul.amansakhedov@mail.ru

Вклад автора: автор идеи, анализ данных литературы, сбор материала, подсчёт, оформление.

Макарянц Наталья Николаевна

Д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения.

ORCID 0000-0002-6390-8759; makaryantz@yandex.ru

Вклад автора: введение пациентов, анализ результатов лечения пациентов.

Борисова Анастасия Юрьевна

Врач-рентгенолог.

ORCID 0000-0001-5267-7193; anastasiyadudko88@mail.ru

Вклад автора: сбор материала, анализ результатов клинических и инструментальных методов, подсчёт.

Белова Ульяна Владимировна

Врач-рентгенолог.

ORCID 0009-0000-4851-9125; ulyana-kotelnikova@yandex.ru

Вклад автора: сбор материала, анализ результатов клинических и инструментальных методов, подсчёт.

Лепеха Лариса Николаевна

Д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии.

ORCID 0000-0002-6894-2411; lep3@yandex.ru

Вклад автора: анализ данных литературы, разработка цели и задач, оформление.

Карпина Наталья Леонидовна

Д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания.

ORCID 0000-0001-9337-3903; natalya-karpina@rambler.ru

Вклад автора: анализ данных литературы, оформление, контроль за проведением работы.

Author's reference

Rasul B. Amansakhedov

Doctor of Medical Sciences, leading researcher.

ORCID 0000-0001-8760-1164; rasul.amansakhedov@mail.ru

Author's contribution: author of the idea, analysis of literature data, collection of material, calculation, design.

Natal'ya N. Makar'yants

Doctor of Medical Sciences, Leading researcher, Head of the Department of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and extra-corporeal methods of treatment.

ORCID 0000-0002-6390-8759; makaryantz@yandex.ru

Author's contribution: introduction of patients, analysis of patient treatment results.

Anastasiya Y. Borisova

Radiologist.

ORCID 0000-0001-5267-7193; anastasiyadudko88@mail.ru

Author's contribution: collection of material, analysis of the results of clinical and instrumental methods, calculation.

Uli'ana V. Belova

Radiologist.

ORCID 0009-0000-4851-9125; ulyana-kotelnikova@yandex.ru

Author's contribution: collection of material, analysis of the results of clinical and instrumental methods, calculation.

Larisa N. Lepekha

Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry.

ORCID 0000-0002-6894-2411; lep3@yandex.ru

Author's contribution: literature data analysis, goal development and tasks, design.

Natal'ya L. Karpina

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases.

ORCID 0000-0001-9337-3903; natalya-karpina@rambler.ru

Author's contribution: analysis of literature data, design, control over the work.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.5>

CASE DESCRIPTION

УДК 616.24-002.5-089+616.24-007.63:616.235-007.17

СЛОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С РАСПРОСТРАНЁННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ НА ФОНЕ ВЫРАЖЕННОЙ БУЛЛЁЗНОЙ ДИСТРОФИИ ЛЁГКИХ ПОСЛЕ ЭКЗОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ ЧАСТИЦ УГОЛЬНОЙ ПЫЛИ В АНАМНЕЗЕ

Р.В. Тарасов^{1,2}, Л.Н. Лепеха¹, С.С. Садовникова^{1,3}, Е.В. Красникова¹,
Д.С. Баркова¹, Я.О. Чесалина¹, М.А. Багиров^{1,3}

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза, Яузская аллея, д. 2, Москва, Россия, 107564

²Московский медицинский университет «Реавиз», Краснобогатырская ул., д. 2, стр. 2, Москва, Россия, 107564

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Баррикадная ул., 2/1с1, Москва, Россия, 123242

Резюме. Приводится наблюдение из практики – этапное хирургическое лечение пациента с распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза на фоне выраженной буллёзной дистрофии лёгких после длительного экзогенного воздействия мелкодисперсных частиц угольной пыли в анамнезе. Пациент М., 42 лет, курильщик, с 20 лет работал грузчиком на железнодорожной станции, разгружал вагоны с мешками угля в условиях высоких температур, не используя средства индивидуальной защиты. Туберкулёзом лёгких болел 12 лет назад, изначальная форма: инфильтративный туберкулёз верхней доли правого лёгкого в фазе распада и обсеменения. Пролечен с положительной динамикой, был снят с учета 10 лет назад, настоящие изменения выявлены при плановом обследовании при обращении по поводу позвоночной грыжи. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки при поступлении отмечена картина фиброзно-кавернозного туберкулёза правого лёгкого с системой полиморфных каверн с множественными очагами отсева в левое лёгкое на фоне выраженной эмфиземы обоих лёгких. Поступил в клинику с жалобами на одышку в покое (mMRC 3). Пациенту подобрана терапия на основании данных чувствительности и индивидуальной переносимости. Успешно выполнена установка эндобронхиального клапана в устье верхнедолевого бронха справа, затем в устье бронха В6 – блокатор выкашливания. На фоне лечения сформировались туберкулёмы в левом лёгком. Выполнена резекция S1-2 левого лёгкого. Пациент перенёс SARS CoV-2, после чего случился спонтанный пневмоторакс слева, в связи с чем плевральная полость дренирована. На фоне отсутствия динамики через месяц после дренирования пациент взят на ревизию левой плевральной полости с ушиванием дефектов, частичной плеврэктомией и декортикацией левого лёгкого. Через 3 месяца пациенту произведено удаление бронхоблокатора из устья верхнедолевого бронха справа и проведена комбинированная резекция правого лёгкого (верхняя лобэктомия с S6), после чего, с целью уменьшения правого гемиторакса и уменьшения перерастяжения правого лёгкого, произведена торакопластика с резекцией I-IV рёбер справа. При гистологическом исследовании подтверждён туберкулёз лёгких на фоне экзогенного воздействия мелкодисперсных частиц угольной пыли (по типу гиперчувствительного пневмонита хронического течения). В результате лечения у пациента уменьшились проявления одышки (mMRC 1), пациент стойко абацилирован и вернулся к нормальному образу жизни.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулёз, гиперчувствительный пневмонит, этапное хирургическое лечение, резекция лёгкого, клапанная бронхоблокация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки. Работа выполнена в рамках темы НИР 0515-2019-0017 «Разработка хирургических методов лечения распространённого туберкулеза органов дыхания и костно-суставной системы».

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Тарасов Р.В., Лепеха Л.Н., Садовникова С.С., Красникова Е.В., Баркова Д.С., Чесалина Я.О., Багиров М.А. Сложности комплексного лечения пациента с распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких на фоне выраженной буллёзной дистрофии лёгких после экзогенного воздействия мелкодисперсных частиц угольной пыли в анамнезе. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):142–152. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.5>

THE COMPLEXITIES OF COMPLEX TREATMENT OF A PATIENT WITH WIDESPREAD DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS AGAINST THE BACKGROUND OF SEVERE PULMONARY BULLOUS DYSTROPHY AFTER EXOGENOUS EXPOSURE TO FINE PARTICLES OF COAL DUST IN THE ANAMNESIS

R.V. Tarasov^{1,2}, L.N. Lepekha¹, S.S. Cadovnikova^{1,3}, E.V. Krasnikova¹,
D.S. Barkova¹, Ya.O. Chesalina¹, M.A. Bagirov^{1,3}

¹Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 2, Moscow, 107564, Russia

²Moscow Medical University "Reaviz", 2 Krasnobogatyrsкая str., p. 2, Moscow, 107564, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1c1 Barrikadnaya str., Moscow, 123242, Russia

Abstract. An observation from practice is given – a staged surgical treatment of a patient with widespread destructive pulmonary tuberculosis with preXDR MBT against the background of severe bullous lung dystrophy after prolonged exogenous exposure to fine particles of coal dust in the anamnesis. Patient M., 42 years old, smoker, has been working as a loader at a railway station since the age of 20, unloading wagons with bags of coal at high temperatures without using personal protective equipment. He was ill with pulmonary tuberculosis 12 years ago, the original form: infiltrative tuberculosis of the upper lobe of the right lung in the phase of decay and insemination. He was treated with positive dynamics, was removed from the register 10 years ago, the real changes were revealed during a routine examination when applying for a vertebral hernia. According to computed tomography of the chest organs, a picture of fibrous-cavernous tuberculosis of the right lung with a system of polymorphic caverns with multiple foci of dropout in the left lung against the background of pronounced emphysema of both lungs was noted upon admission. He was admitted to the clinic with complaints of shortness of breath at rest (mMRC 3). The patient was selected therapy based on sensitivity data and individual intolerance. The patient underwent EC installation at the mouth of the upper lobe bronchus on the right, successfully, then at the mouth of the bronchus B6, the blocker was coughed up. Against the background of treatment, tuberculomas formed in the left lung. S1-2 resection of the left lung was performed. The patient suffered SARS CoV-2. After that, spontaneous pneumothorax occurred on the left, and therefore the pleural cavity was drained. Against the background of the lack of dynamics, a month after drainage, the patient was taken for revision of the left pleural cavity with suturing of defects, partial pleurectomy and decortication of the left lung. After 3 months, the patient had a bronchoblocker removed from the mouth of the ULB on the right and a combined resection of the right lung (upper lobectomy with S6) was performed, after which, in order to reduce the right hemithorax and reduce the overstretch of the right lung, thoracoplasty was performed with resection of the I-IV ribs on the right. Histological examination confirmed pulmonary tuberculosis against the background of exogenous exposure to fine particles of coal dust (by the type of hypersensitive pneumonitis of chronic course). As a result of treatment, the patient's symptoms of shortness of breath (mMRC 1) decreased, the patient was steadfastly abaculated and returned to a normal lifestyle.

Key words: fibrotic-cavernous tuberculosis, hypersensitive pneumonitis, staged surgical treatment, lung resection, valvular bronchoblocation.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding. The work was carried out within the framework of the research topic 0515-2019-0017 "Development of surgical methods for the treatment of widespread tuberculosis of the respiratory system and the osteoarticular system".

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Tarasov R.V., Lepekha L.N., Cadovnikova S.S., Krasnikova E.V., Barkova D.S., Chesalina Ya.O., Bagirov M.A. The complexities of complex treatment of a patient with widespread destructive pulmonary tuberculosis against the background of severe pulmonary bullous dystrophy after exogenous exposure to fine particles of coal dust in the anamnesis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):142–152. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.5>

Введение

Наиболее значимой задачей фтизиатрии является ликвидация бациллярного ядра, особенно при лекарственной устойчивости микобактерии туберкулёза (МБТ) [1–3]. Роль фтизиохирургии в этом случае – удаление необратимых деструктивных изменений лёгочной ткани [4]. Деструктивные, в том числе двусторонние, формы туберкулёза и множественная лекарственная устойчивость возбудителя (МЛУ МБТ) являются основными показаниями к применению хирургических методов лечения [5–10]. Также в литературе с 2000 года описан метод лечения заболеваний лёгких и их осложнений путём применения эндобронхиального обратного клапана (ЭК), установка которого в дренирующий бронх создаёт лечебную гиповентиляцию в поражённом участке лёгкого с сохранением дренажной функции заблокированного бронха и соответствующей лёгочной зоны [11, 12]. Одним из показаний для использования данного метода служит фиброзно-кавернозный туберкулёз. Установка ЭК может быть одним из этапов комплексного хирургического лечения пациентов с распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких.

Выбор тактики комплексного хирургического лечения, определение объёма и последовательности хирургических этапов является одним из главных факторов его эффективности [4]. В современной торакальной хирургии широкое распространение получили видеоторакоскопические (ВТС) операции. Однако данный метод сопряжён со значительными техническими трудностями в случае выраженных плевральных сращений и фиброзной трансформации элементов корня лёгкого [13, 14]. По этой причине во фтизиохирургии получили наибольшее распространение виоассистированные операции (ВАТО), они малотравматичны и технически выполнимы при наличии выраженного спаечного процесса в плевральной полости [14, 15].

Особую сложность представляют резекции лёгких у пациентов с эмфизематозными изменениями лёгочной ткани. По данным литературы, течение любой формы эмфиземы лёгких может осложнить спонтанный пневмоторакс [16–18]. В таких случаях в качестве противорецидивного лечения пневмоторакса применяется тотальная плеврэктомиа [19].

В современной фтизиохирургии очень важно определить этапность и объём предполагаемой помощи, особенно у пациентов с распространённым деструктивным процессом в сочетании с буллезной дистрофией лёгких. Индивидуальный подход к лечению такого пациента показан в данном клиническом наблюдении.

Клинический пример

Пациент М., 42 лет, с ВИЧ-негативным статусом, курительщик, с 20 лет работал грузчиком на железнодорожной станции, разгружал вагоны с мешками угля в условиях высоких температур, не используя средства индивидуальной защиты. Туберкулёзом лёгких болел 12 лет назад, изначальная форма: инфильтративный туберкулёз верхней доли правого лёгкого в фазе распада и обсеменения. Пролечен с положительной динамикой, был снят с учёта 10 лет назад, настоящие изменения выявлены во время подготовки к хирургическому лечению по поводу позвоночной грыжи. Взят на диспансерный учёт с диагнозом: инфильтративный туберкулёз верхней доли правого лёгкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+) МЛУ МБТ. Получал лечение по I РХТ, однако по результатам люминисцентной микроскопии сохранялось бактериовыделение в объёме 3+, а по данным рентгенологических методов обследования сохранялись полости деструкции в верхних отделах правого лёгкого с частичным рассасыванием инфильтрации.

Пациент самостоятельно обратился для дообследования и лечения.

При поступлении (21.06.2022) аускультативно дыхание выслушивается во всех отделах, слева – везикулярное, справа – по передней поверхности ослаблено. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 20/мин. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90/мин.

На рисунке 1 представлено рентгенологическое исследование при поступлении (21.06.2022).

На рентгенографии (РГ) и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) при поступлении (21.06.2022): система фиброзных толстостенных каверн (суммарно 9×4 см) на фоне полиморфных очагов, лимфангита в верхней доле правого лёгкого. Полость деструкции в S6 с перикавитарным инфильтратом (8×4 см) с множеством очагов средней плотности с нечёткими контрами на фоне лимфангита в нижней части правого лёгкого. Полиморфные фокусные изменения в верхней доле с очагами отсева в верхней и средней части на фоне выраженной буллезной трансформации левого лёгкого. Корень правого лёгкого своей верхней частью вовлечен в инфильтрацию. Левый корень структурен, не расширен. Сросшиеся переломы задних частей 8 и 9 ребер. Заключение: фиброзно-кавернозный туберкулёз правого лёгкого в фазе инфильтрации и двустороннего обсеменения. Эмфизема лёгких (рис. 1).

По данным спирометрии на момент поступления (24.06.2022): жизненная емкость лёгких (ЖЕЛ) – 103,0 % от д.в., объём форсированного выдоха (ОФВ₁) – 92,2 % от д.в., ОФВ₁/ЖЕЛ – 91,5 % от д.в. – вентиляционная способность лёгких в норме.

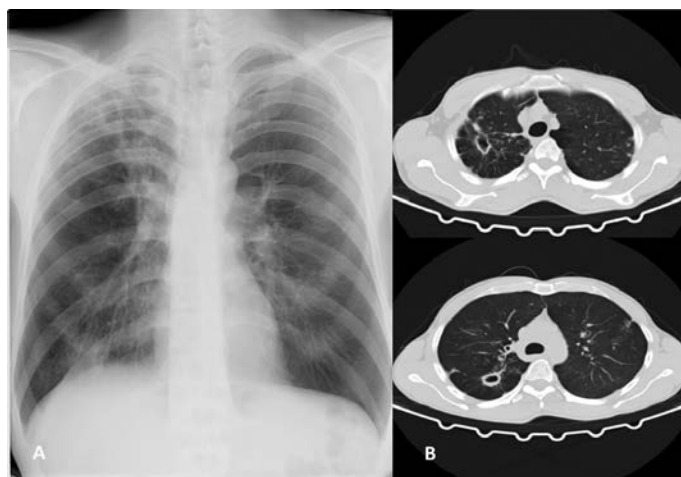


Рисунок 1. Рентгенография (А) и компьютерная томография (В) при поступлении. Множественные полостные образования верхней доли и S6 правого лёгкого. Крупные очаги в S1-2 левого лёгкого

Figure 1. Radiography (A) and computed tomography (B) at admission. Multiple cavities of the upper lobe and S6 of the right lung. Large foci in S1-2 of the left lung

Исследование газов крови при поступлении (24.06.2022): рО₂ – 73 мм рт. ст., рСО₂ – 34,3 мм рт. ст. Заключение: умеренная гипоксемия, незначительная гиперкапния.

В мокроте методом люминисцентной микроскопии (22.06.2023) кислотоустойчивые микобактерии обнаружены (КУМ+++ в 100 п/зр), методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – ДНК микобактерии туберкулёза обнаружены. Методом СИНТОЛ установлена устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам.

По результатам проведённого обследования был установлен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулёз правого лёгкого в фазе двустороннего обсеменения. МБТ (+) МЛУ МБТ (SREZPasEto). Также, с учётом полученных данных лекарственной устойчивости МБТ методом СИНТОЛ, была развёрнута противотуберкулёзная химиотерапия по индивидуальному режиму в соответствии с массой тела: левофлоксацин, пиразинамид, циклосерин, капреомицин.

По результатам BACTEC мокроты была выявлена устойчивость к Cs, PAS, H, R, E, Et, Am, Cap, Lfx, Mfx. Сохранена чувствительность к Lzd, Bq. Противотуберкулёзная терапия была скорректирована: моксифлоксацин, пиразинамид, циклосерин, капреомицин, линезолид, беквацилин, имипенем, амоксиклав.

Пациент обсуждён на хирургическом консилиуме: учитывая распространённость процесса, решено провести этапное комплексное хирургическое лечение. На начальном этапе, в связи с сохраняющимися перикавитарными инфильтративными изменениями, – эндоскопическая попытка закрытия полостей деструкции – выполнение последовательной эндоскопической клапанной бронхоблокации с установкой эндоклапанов в бронхи правого лёгкого: 1 этап – в устье правого верхнедолевого бронха; 2 этап – в устье B6 справа. Дальнейшая тактика – с учётом клинико-рентгенологической динамики процесса – после контроля КТ картины через 2 месяца после последней бронхоблокации.

На первом этапе была выполнена (10.08.2022) эндоскопическая клапанная бронхоблокация (ЭКББ) с установкой ЭК в устье правого верхнедолевого бронха (ПВДБ). При выполнении фибробронхоскопии (ФБС) данных за активное туберкулёзное воспаление бронхов не выявлено, однако отмечено, что каверна в S6 дренируется бронхами 2 и 6 сегментов. Следующим этапом (24.08.2022) выполнена установка ЭКББ в устье правого бронха В6. Процедуру перенёс удовлетворительно.

Через месяц (15.09.2022) после бронхоблокаций выполнена контрольная компьютерная томография (рис. 2).

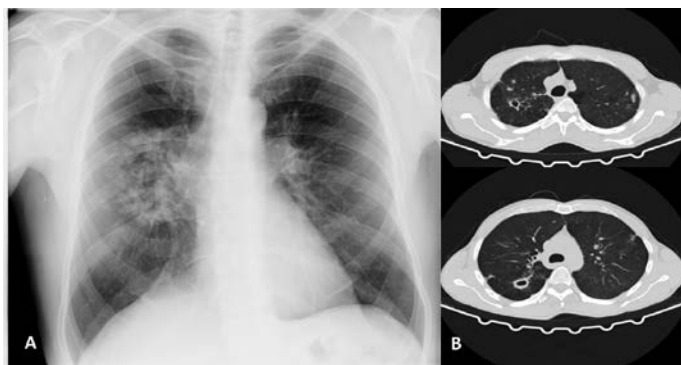


Рисунок 2. Рентгенография (А) и компьютерная томография (В) через 3 месяца после госпитализации, через 1 месяц после бронхоблокации ПВДБ и В6 справа (15.09.2022). Множественные полостные образования верхней доли и S6 правого лёгкого. Крупные очаги в S1-2 левого лёгкого

Figure 2. Radiography (A) and computed tomography (B) 3 months after hospitalization, 1 month after bronchoblockade of ULB and B6 on the right (15.09.2022). Multiple cavities of the upper lobe and S6 of the right lung. Large foci in S1-2 of the left lung

На КТ ОГК после бронхоблокации (15.09.2022): отмечается положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия каверны в парамедиастинальном отделе верхушки правого лёгкого с формированием двух туберкулём (с остаточными мелкими полостями распада); в S1-2 справа – уменьшение размеров, уплотнение, частичное заполнение полости каверны мягкотканым компонентом (динамика размера с 2,8×4,1×4,2 см до 1,7×3,2×2,7 см); аналогичные изменения каверны в S6, сопровождающиеся уменьшением общих размеров с 4,0×3,3×4,2 см до 2,3×2,0×2,9 см с утолщением стенок и уменьшением окна каверны. Рассасывание инфильтрации и большей части очагов бронхо- и лимфогенной диссеминации в обоих лёгких. Единичные туберкулёмы в верхней доле левого лёгкого. Эндоклапан в устье правого верхнедолевого бронха. Рубцовый стеноз В6 справа II ст. ЭК в устье В6 не визуализируется.

Учитывая КТ картину, а также опрос пациента – отмечает, что проглотил какой-то «объект» после утреннего кашля – нельзя исключить отсутствие эндоклапана в В6 и его миграцию из трахеобронхиального дерева. При контрольной бронхоскопии от 07.10.2022: выявлено, что в устье ПВДБ сохраняется ЭК. При осмотре устья В6 правого лёгкого блокатор не выявлен.

Учитывая положительную рентгенологическую динамику в виде рассасывания очагов и формирования туберкулём в левом лёгком, принято решение на третьем этапе комплексного лечения выполнить резекцию верхней доли левого лёгкого (в условиях сохранения ЭК в ПВДБ).

Пациенту (10.10.2022) была выполнена VATS атипичная резекция S1-S2 левого лёгкого. Послеоперационный период протекал без осложнений, дренажная система удалена на 8-е сутки, швы сняты на 14-е сутки.

Микробиологически методом ПЦР в операционном материале обнаружены ДНК МБТ, методом люминисцентной микроскопии обнаружены КУМ 9 в 100 п/зр. Методом СИНТОЛ установлена устойчивость к HRfQ.

Гистологически в операционном материале: микрофрагменты лёгочной ткани с чередованием утолщённых за счёт фиброза или эмфизематозно растянутых междольковых перегородок, особенно в субплевральной зоне. В просвете расширенных альвеол обнаружены скопления макрофагов-кониофагов (рис. 3). В составе фиброзной ткани определяются отложения мелкодисперсных частиц угля (рис. 4), единичные макрофагально-гистиоцитарные гранулемы с признаками диффузного фиброизирования (рис. 5), участки констриктивного бронхиолита (рис. 6).

На фоне изменённой лёгочной ткани определяются отдельные инкапсулированные очаги казеозного некроза, в том числе с эпителиоидно-клеточными гранулёмами в составе фиброзной капсулы и/или вокруг неё (рис. 7).

Заключение: морфологическая картина туберкулёмы лёгкого с признаками умеренной активности на фоне изменений лёгочной ткани вследствие экзогенного воздействия мелкодисперсных частиц угля. Признаки развития буллёзной эмфиземы.

Через 1,5 месяца после операции (07.11.2022) при плановом обследовании перед оперативным вмешательством на правом лёгком методом ПЦР был выявлен SARS-CoV-2, в связи с чем пациент переведён на лечение в профильное учреждение. Повторно госпитализировался в ФГБНУ «ЦНИИТ» спустя две недели для продолжения этапного хирургического лечения после получения отрицательного теста на SARS-CoV-2.

Через два дня с момента госпитализации (24.11.2022) пациент проявил жалобы на тяжёлое дыхание и боли в левой половине грудной клетки. При осмотре: грудная клетка без особенностей, справа дыхание везикулярное, слева в верхнем отделе – ослабленное везикулярное, в нижних отделах дыхание не проводится.

Дообследован, на рентгенограмме (24.11.2022): левое лёгкое коллабировано более чем на 1/3 объёма за счёт базального пневмоторакса. Верхние и средние отделы лёгкого удерживаются от спадения плевральными сращениями (рис. 8).

В условия чистой перевязочной было выполнено дренирование плевральной полости в VI межреберье слева, по задней аксиллярной линии, получен воздух, дренаж подключён к системе по Бюллау, далее к аппарату активной аспирации.

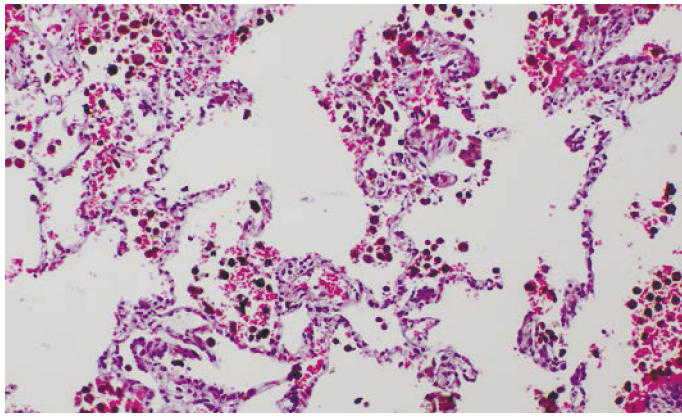


Рисунок 3. Гистологическое исследование операционного материала: скопления макрофагов-кониофагов в просветах альвеол и альвеолярных ходов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 220$

Figure 3. Histological examination of the surgical material: clusters of macrophages-coniophages in the lumen of the alveoli and alveolar passages. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 220$

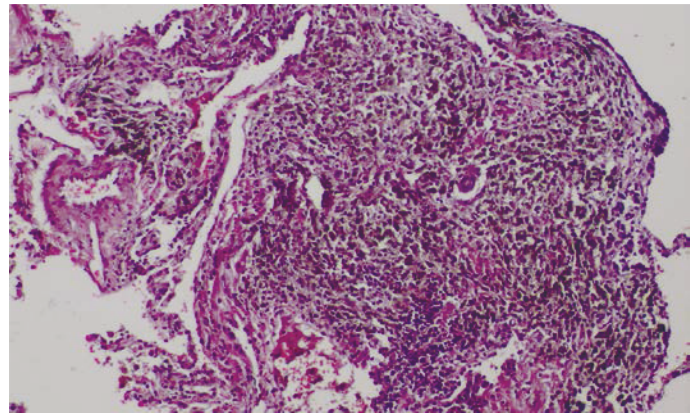


Рисунок 4. Отложения мелкодисперсных частиц угля в очаге фиброза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 240$

Figure 4. Deposits of fine coal particles in foci of fibrosis. Coloring hematoxylin and eosin, $\times 240$

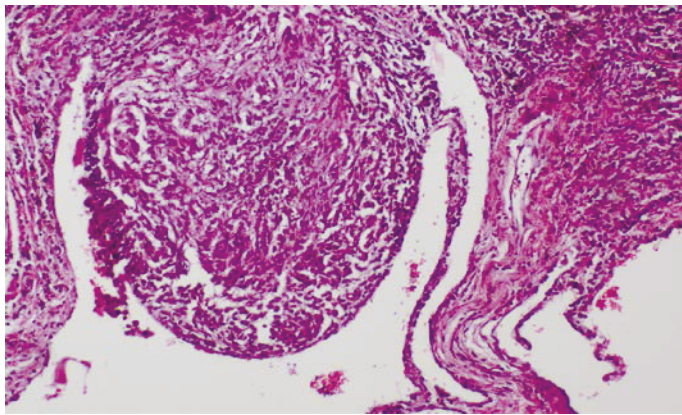


Рисунок 5. Макрофагально-гистиоцитарная гранулёма с признаками диффузного фиброзирования. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 390$

Figure 5. Macrophage-histiocytic granuloma with signs of diffuse fibrosis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 390$

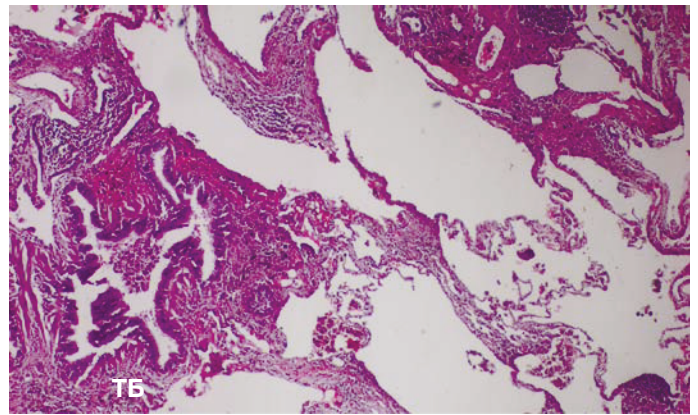


Рисунок 6. Терминальная бронхиола (ТБ) с признаками констриктивного бронхиолита и участок эмфизематозно-измененной лёгочной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 180$

Figure 6. Terminal bronchiola (TB) with signs of constrictive bronchiolitis and an area of emphysematous-altered lung tissue. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 180$

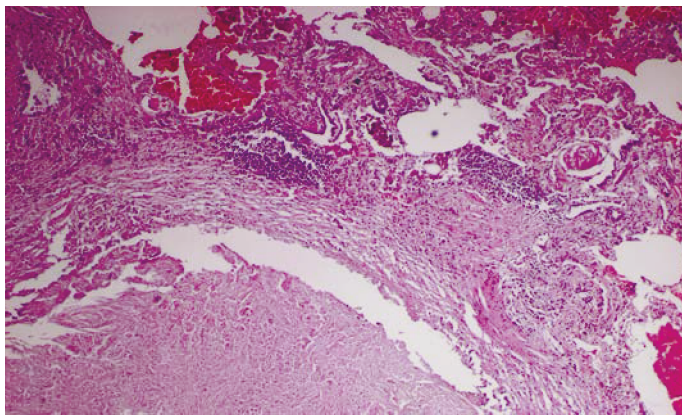


Рисунок 7. Фрагмент инкапсулированного очага казеозного некроза с единичными эпителиоидно-клеточными гранулёмами (ЭГ) в стенке и прилегающей лёгочной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 180$

Figure 7. Fragment of an encapsulated focus of caseous necrosis with single epithelioid cell granulomas (EG) in the wall and adjacent lung tissue. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 180$

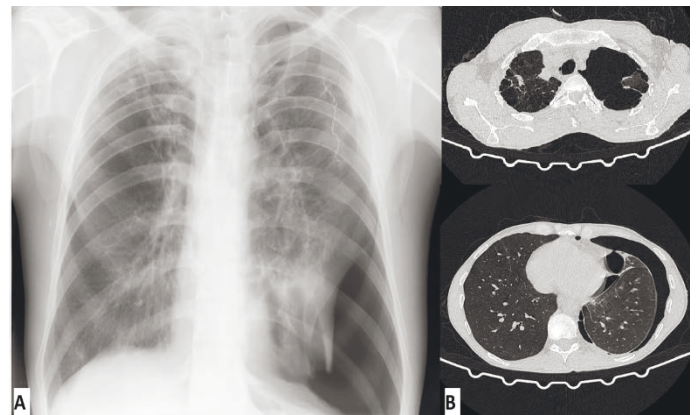


Рисунок 8. Рентгенография (А) до дренирования и компьютерная томография (В) после дренирования левой плевральной полости

Figure 8. X-ray (A) before draining and computed tomography (B) after draining the left pleural occupancy

В течение двух последующих недель отмечено отсутствие положительной динамики на перевязках в виде активного сброса воздуха по дренажу и невозможности достижения стойкого герметизма без аппарата активной аспирации. Также, ввиду малой информативности рентгенологических снимков и невозможности уточнить по ним локализацию возможного дефекта лёгочной ткани, пациенту выполнено КТ ОГК (рис. 8): левое лёгкое коллабировано на 1/2 объёма, от полного спадения удерживается плевральными спайками. Субтотальный многокамерный пневмоторакс слева без достоверно определяемых бронхоплевральных свищей (решётчатое лёгкое?) в области верхушки лёгкого и паракардиально каудальнее корня лёгкого.

Учитывая многокамерную полость и отсутствие достоверных данных за наличие свищей и источника воздухоотечения, было принято решение о проведении повторного оперативного вмешательства на ранее оперированном лёгком. Выполнена VATC слева ревизия плевральной полости, ушивание дефектов правого лёгкого в виде микросвищей в проекции нижней доли, обработка электрокаутера булл в проекции S3 лёгкого, частичная плеврэктомия с декортикацией лёгкого по поводу спонтанного пневмоторакса. В послеоперационном периоде, с целью компрессии левой плевральной полости, накладывался искусственный пневмоперитонеум объёмом 1200 мл, с удовлетворительной переносимостью. Послеоперационный период сопровождался длительным воздухоотечением по дренажам. При достижении стойкого герметизма в течении 10 дней на ежедневных перевязках без подключения к аппарату активной аспирации, а также с положительной клинико-рентгенологической динамикой, на 25-е сутки после хирургического лечения дренажная система была удалена.

Через два месяца было выполнено КТ-исследование для оценки динамики картины изменений в правом лёгком (06.03.2023), а также в рамках подготовки к следующему этапу хирургического лечения.



Рисунок 9. Рентгенография (А) и компьютерная томография (В) через 2 месяца после повторной операции на левом лёгком

Figure 9. X-ray (A) and computed tomography (B) 2 months after reoperation on the left lung

По данным КТ ОГК (06.03.2023): состояние после установки ЭК в ПВДБ, резекции части S1-2 левого лёгкого с частичной плеврэктомией и декортикацией левого лёгкого. Лобулярные ателектазы в S2, дисковидные в S1 и наружном субсегменте S3 левого лёгкого с увеличением объёма участков инфильтративно-ателектатического уплотнения в оставшейся части S2, рассасывания большей части осумкованного апико-паракостально-интерлобарного выпота, отсутствия газовых пузырей в левой плевральной полости (по сравнению с КТ от 16.11.22). В правом лёгком маловыраженное истончение стенок каверны в S1-2 с сохранением неправильной формы и увеличением размеров окна с 1,5×2,9×2,9 см до 1,6×3,3×3,1 см. Уменьшение размеров каверны в S2-6 с уменьшением и фрагментацией полости распада, с более выраженными плевроперифокальными фиброзными тяжами. Рассасывание большей части разнокалиберных очагов в S3 и средней доле; рассасывание и фиброзная трансформация инфильтрата в ретростернальном отделе S5. В апикальном отделе справа сохраняются грубые фиброзно-казеозные конгломераты; крупные очаги в центральном отделе S2, наружном субплевральном отделе S3; одиночная мелкофокусная туберкулёма в наружном отделе S1; очаги средних размеров в периферических отделах S6,8,9. В просвете ПГБ визуализируется лепестковая («хвостовая») часть ЭК, блокирующего устье ПВДБ (радиальная часть – «головка» в устье ПВДБ). Жидкость в правой плевральной полости не определяется; плеврофиброз на уровне S1,2. Заключение: КТ признаки фиброзно-кавернозного туберкулёза правого лёгкого в фазе рассасывания и неполного закрытия одной из двух каверн.

Учитывая положительную динамику в виде рассасывания инфильтрации, очагов отсева и частичного закрытия каверн при сохраняющемся основном поражении правого лёгкого, было принято решение о необходимости оперативного вмешательства на правом лёгком – комбинированной резекции. Перед выполнением операции, учитывая длительность ЭКББ – 7 месяцев, сложность ведения пациента, снижение вентиляционной способности лёгких (ОФВ₁ – 61,3 % от должного, ЖЕЛ – 63,4 % от должного, Индекс Тиффно – 76 %) при исследовании газов крови от 27.02.2023 – умеренная гипоксемия (рО₂ – 75 %, повышение альвеолярно-капиллярного градиента), осложнения в виде левостороннего спонтанного пневмоторакса и перенесённой инфекции SARS CoV-2, снижение массы тела (ИМТ = 17,76), выявление нефункционирования ЭК (по данным бронхоскопии от октября 2022), принято решение о проведении удаления ЭК из устья ПВДБ с применением метода криоэкстракции в условиях поднаркозной бронхоскопии с интубацией тубусом ригидного бронхоскопа с высокочастотной вентиляцией и тотальной внутривенной анестезией.

21.03.2023 в условиях поднаркозной бронхоскопии с интубацией тубусом ригидного бронхоскопа (Фридель №12) с высокочастотной вентиляцией и тотальной внутривенной анестезией, оценено состояние ЭК в устье ПВДБ (рис. 10).

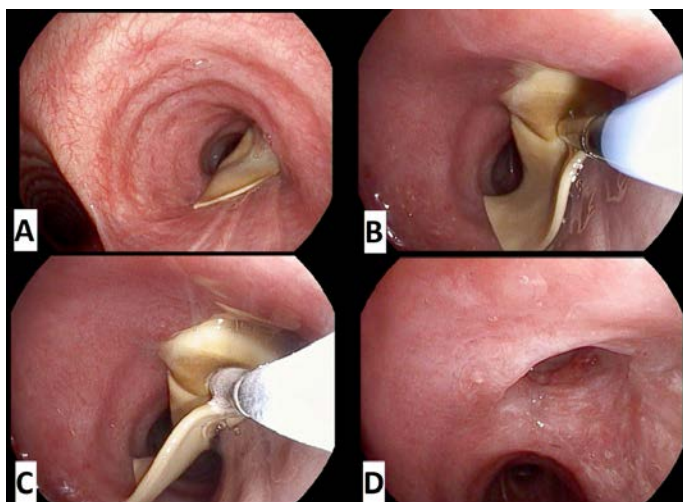


Рисунок 10. Этапы удаления ЭК из устья ПВДБ

Figure 10. Steps to remove EV from the orifice of right upper lobe bronchus

Справа в просвете главного бронха визуализируется лепестковая часть ЭК (рис. 6, А), радиальная часть установлена в устье ПВДБ, клапан не функционирует. Отмечено «обрастание» радиальной части грануляционной тканью и «залипание» хвостовой части ЭК.

Была выполнена криоэкстракция ЭК из устья ПВДБ (рис. 6, В, С).

Криоэкстракция проводилась с помощью криозонда 1,9 мм криохирургической станции Erbesysto II с экспозицией 7 секунд. ЭК удалён полностью, осмотрен после извлечения, разрывов и фрагментирования не найдено.

После удаления ЭК (рис. 6, D): слизистая ПВДБ гиперемирована, отёчна, определяются единичные грануляции, из устья В2 дренируется вязкое отделяемое слизистогнойного характера. Устья бронхов 1–5 порядка с обеих сторон открыты, не деформированы, шпоры их острые. Слизистая видимых бронхов очагово гиперемирована, сосудистый рисунок усилен.

Длительность лечебной бронхоскопии от момента интубации трахеи тубусом жёсткого бронхоскопа до экстубации составила 5 минут.

Через 1 неделю (28.03.2023) пациенту выполнена VATS комбинированная резекция правого лёгкого (верхняя лобэктомия, резекция S6). Операция прошла без особенностей.

Микробиологически методом ПЦР в операционном материале обнаружены ДНК МБТ, методом люминисцентной микроскопии КУМ не обнаружены. Методом СИНТОЛ установлена устойчивость к HRFq.

Гистологически в операционном материале:

1) фрагменты лёгочной ткани с преобладанием интерстициального и очагового фиброза, диффузным отложением мелкодисперсных частиц угольной пыли. Выраженный периваскулярный и перибронхиоларный фиброз, бронхиолит с распространённой лимфоидной инфильтрацией стенки и перибронхиоларной ткани (рис. 11). Рядом

определяются макрофагально-гистиоцитарные гранулемы с нечёткими контурами, без некроза, содержащие многоядерные макрофаги и светлые игловидные включения (рис. 12). На фоне отмеченных изменений паренхимы определяются крупные хронические каверны, стенки которых состоят из наружного слоя грубоволокнистой соединительной ткани, слоя грануляционной ткани и неравномерно выраженного внутреннего некротического слоя (рис. 13). Имеются небольшие инкапсулированные очаги эозинофильного некроза неравномерной плотности без лейкоцитарной инфильтрации с признаками организации.

2) фрагменты лимфатических узлов со стёртым рисунком строения, единичными фолликулами, очаговым фиброзом капсулы и стромы, диффузным отложением мелкодисперсных частиц угля (рис. 14). Очагов некроза и элементов гранулематозной реакции в исследованном материале не обнаружено;

3) фрагменты местами утолщены за счёт фиброза париетальной плевры с ограниченными участками неспецифической инфильтрации клеточными элементами воспаления (рис. 15).

Заключение: фиброзно-кавернозный туберкулёз правого лёгкого в фазе слабого прогрессирования на фоне экзогенного воздействия мелкодисперсных частиц угольной пыли (по типу гиперчувствительного пневмонита хронического течения). Лимфатические узлы с изменениями реактивного характера и отложениями частиц угля. Париетальная плевра с отдельными участками фиброза или воспалением неспецифического характера.

Учитывая объём комбинированной резекции, выраженные буллезные изменения лёгких, и наличие пневмоторакса в анамнезе, с целью коррекции объёма гемиторакса и предотвращения перерастяжения лёгочной ткани через 1 месяц (04.05.2023) пациенту выполнена экстраплевральная торакопластика с резекцией I-V рёбер справа. Операция прошла без особенностей, дренажи удалены на 5-е сутки, швы – на 21-е сутки.

Через 1 месяц выполнено контрольное КТ ОГК (рис. 16).

КТ ОГК через 1 месяц после экстраплевральной торакопластики справа (06.06.2023): состояние после пятирёберной торакопластики справа. ОПП в апикальном отделе заполнена мягкими тканями и разнокалиберными газовыми пузырями. Небольшой объём верхне-наружного осумкованного паракостального выпота. Интраплеврально справа в базальных отделах воздух не определяется. Уменьшение объёма пневмоперитонеума. Органы средостения не смещены.

Пациент выписан из отделения для продолжения лечения в противотуберкулезный диспансер по месту жительства. Даны рекомендации по избеганию контакта с любой мелкодисперсной пылью при выборе работы.

Были оценены данные показателей ФВД и газов крови пациента М. на этапах лечения (табл. 1).

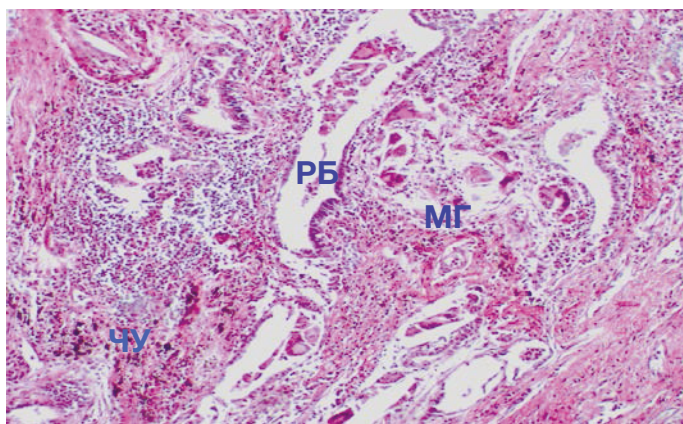


Рисунок 11. Респираторная бронхиола (РБ) с лимфоидной инфильтрацией, макрофагальные гранулёмы (МГ) и мелкодисперсные частицы угля (ЧУ) в перибронхиолярной зоне. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$

Figure 11. Respiratory bronchiola (RB) with lymphoid infiltration, macrophage granulomas (MG) and fine coal particles (CU) in the peribronchiolar zone. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 120$

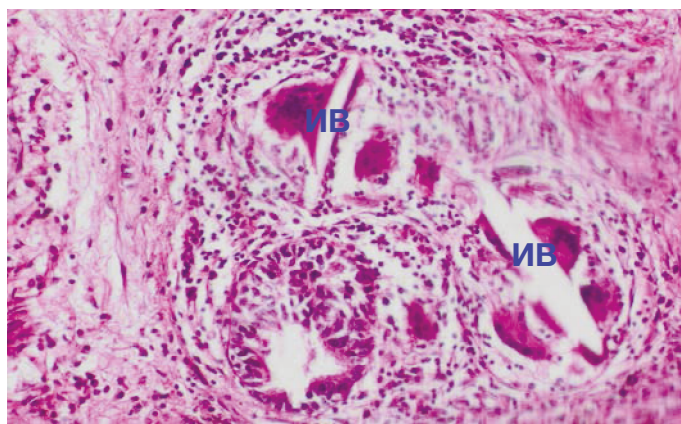


Рисунок 12. Макрофагальные гранулёмы, содержащие многоядерные макрофаги и светлые игловидные включения (ИБ). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$

Figure 12. Macrophage granulomas containing multinucleated macrophages and light needle-like inclusions (and B). Staining with hematoxylin and eosin, $\times 280$

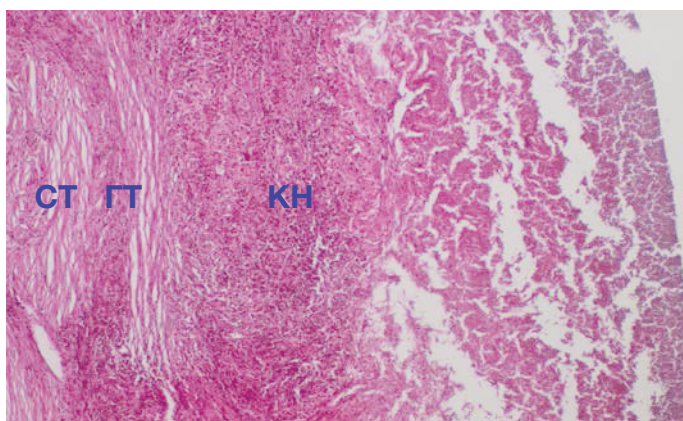


Рисунок 13. Туберкулёзная каверна с трёхслойным строением стенки: соединительнотканым (СТ), грануляционным (ГТ), казеозно-некротическим (КН). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Figure 13. Tuberculous cavity with a three-layer wall structure: connective tissue (C), granulation (GT), caseous-necrotic (KN). Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

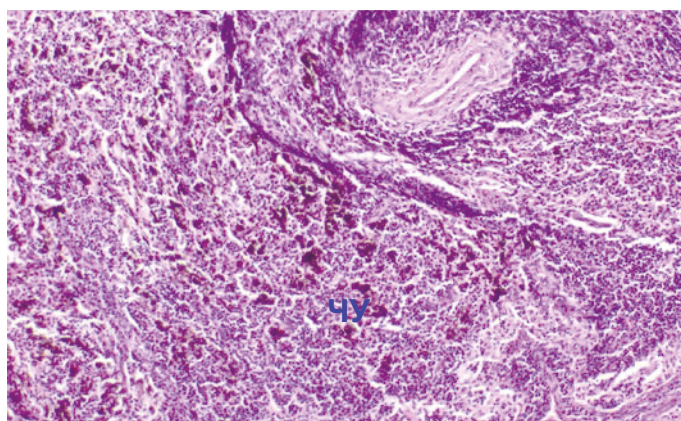


Рисунок 14. Скопления частиц угля (ЧУ) в мозговом веществе лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 260$

Figure 14. Accumulations of coal particles (CHU) in the medulla of the lymph node. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 260$

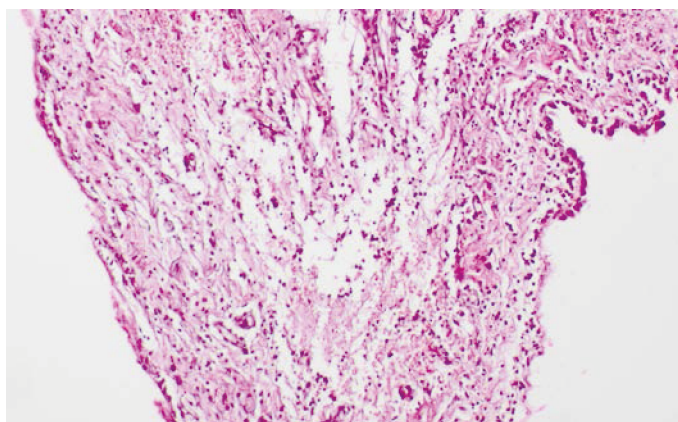


Рисунок 15. Фрагмент париетальной плевры с неспецифической инфильтрацией клеточными элементами воспаления. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 160$

Figure 15. A fragment of the parietal pleura with nonspecific infiltration by cellular elements of inflammation. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 160$



Рисунок 16. Рентгенография (А) и компьютерная томография (В) через 1 месяц после экстраплевральной торакопластики справа
Figure 16. X-ray (A) and computed tomography (B) 1 month after extrapleural thoracoplasty on the right

Таблица 1. Динамика показателей ФВД, газов крови и показателей ЭхоКГ пациента М.

Table 1. Dynamics of respiratory function, blood gases and echocardiography's parameters of patient M.

Функциональные показатели	Перед I этапом (ПВДБ и В6)	Перед II этапом (резекция левого лёгкого)	Перед III этапом (резекция левого лёгкого)	Перед IV этапом (резекция правого лёгкого)	Через 1 месяц после лечения (после торакопластики)
ЖЕЛ л, (% долж.)	5,26 (103,6)	5,27 (103,7)	4,43 (87,2)	4,19 (82,5)	2,63 (51,8)
ФЖЕЛ л, (% долж.)	5,26 (99,1)	5,27 (99,3)	4,43 (83,6)	4,19 (79,0)	2,63 (49,6)
ОФВ ₁ л/с (% долж.)	3,85 (92,9)	3,59 (86,6)	2,92 (70,3)	2,54 (61,3)	2,14 (51,7)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	91,7	85,4	82,4	76	102
PaCO ₂ , mmHg	34,3	37,2	36,6	37,1	35,0
PaO ₂ , mmHg	73	70	80	75	76

Как видно из таблицы 1, по сравнению с дооперационными показателями отмечается снижение ЖЕЛ с 103,6 % до 51,8 %, что обусловлено уменьшением дыхательной поверхности за счёт резекции лёгких, однако стоит отметить сохранение показателей рО₂ на уровне умеренного снижения – 73 и 76 mmHg, что говорит о сохранении оксигенации лёгочной ткани на нормальных привычных для пациента значениях.

Обсуждение

На протяжении многих лет одной из основных задач хирургии туберкулёза является улучшение результатов лечения пациентов, а его успех определяется грамотным предоперационным планированием и мастерством врача. Резекции лёгких являются основным методом хирургического лечения при туберкулёзе лёгких, а отказ от хирургической помощи, при наличии показаний, ведёт к ухудшению результатов лечения больных туберкулёзом лёгких и повышает частоту рецидивов и летальных исходов от туберкулёза [20]. При наличии деструктивных изменений в лёгких на фоне инфильтрации закрытие полостей распада возможно после установки ЭК в дренирующий бронх. Данный вид лечения может выполняться как самостоятельно, так и для подготовки к операции. При установлен-

ном ЭК возможно выполнение операции на противоположном лёгком, если позволяют функциональные возможности пациента, а объём предстоящего вмешательства не приведёт к значительному снижению дыхательной функции лёгких. Учитывая, что малые резекционные вмешательства переносятся пациентами легче и являются высокоэффективными [21–24], на начальном этапе пациенту выполнена операция со стороны меньшего поражения в условиях установленного ЭК в противоположном лёгком. Возникновение спонтанного пневмоторакса оперированного лёгкого после перенесённого SARS CoV-2 поставило вопрос о выполнении повторного оперативного вмешательства – традиционная в этом случае плеврэктомия оказалась внеплановым этапом и была выполнена по срочным показаниям. После функциональной реабилитации пациент был подготовлен к основному этапу хирургического лечения – комбинированной резекции правого лёгкого. Перед выполнением операции ЭК был удален. Большой объём комбинированной резекции в условиях субтотального очагового обсеменения и буллёзных изменений лёгкого потребовал выполнения отсроченной экстраплевральной торакопластики в короткий срок после резекции (через 4 недели). Индивидуальный комплексный подход к лечению с учётом объёма и характера поражения лёгких и

сопутствующей патологии позволяет добиться эффективного лечения у большинства пациентов, в том числе у наиболее тяжёлых – с распространёнными процессами, лекарственной устойчивостью возбудителя и выраженными буллёзными изменениями лёгких.

Выводы

Данный клинический пример демонстрируют эффективность комплексного подхода в лечении распространённого деструктивного туберкулёза лёгких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза на фоне

эмфиземы лёгких. Особенный интерес вызывает впервые установленный гиперчувствительный пневмонит, который мог быть основной причиной лёгочных изменений у пациента на первых этапах болезни. Правильно подобранный план хирургического лечения (эндоскопическая бронхоблокация и операции резекционного типа) в совокупности с адекватной противотуберкулезной терапией и искусственным пневмотораксом позволили достичь хороших результатов в лечении туберкулёза, несмотря на сопутствующую патологию.

Литература [References]

- Поркулевич Н.И., Мордык А.В., Гурова Я.В. Анализ причин формирования фиброзно-кавернозного туберкулёза. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2015;5:154-155. [Porkulevich N.I., Mordyk A.V., Gurova Ya.V. Analysis of the causes of the formation of fibrous-cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;5:154-155. (In Russ)].
- Цыбикова Э.Б. Неудачи в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом лёгких. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2011;5:217-218. [Tsybikova E.B. Failures in the treatment of newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2011;5:217-218. (In Russ)].
- Попов А.В., Айдемиров А.Н., Одинец В.С. Причины формирования фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких в Ставропольском крае по материалам исследований с летальным исходом. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2011;5:119-120. [Popov A.V., Aidemirov A.N., Odinets V.S. The causes of the formation of fibrotic-cavernous pulmonary tuberculosis in the Stavropol Territory based on the materials of studies with a fatal outcome. *Tuberculosis and lung diseases*. 2011;5:119-120. (In Russ)].
- Клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулёза лёгких. Ассоциация торакальных хирургов России. СПб; 2014. [Clinical recommendations on the use of surgical methods in the treatment of pulmonary tuberculosis. Association of Thoracic Surgeons of Russia. St. Petersburg; 2014. (In Russ)].
- Рейхруд М.В., Краснов Д.В., Авдиенко К.А., Грищенко Н.Г., Скворцов Д.А., Кононенко В.Г. Отдаленные результаты резекционных и коллапсодирективных вмешательств при туберкулёзе лёгких. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018;96(12):34-40. [Reikhurd M.V., Krasnov D.V., Ovdienko K.A., Grishchenko N.G., Skvortsov D.A., Kononenko V.G. Long-term results of resection and collapsosurgical interventions in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;96(12):34-40. (In Russ)].
- Сабиров Ш.Ю., Рахманов Ш.А. Хирургическое лечение туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2015;6:128-129. [Sabirov Sh.Yu., Rakhmanov Sh.A. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant pathogen. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;6:128-129. (In Russ)].
- Скорняков С.Н., Мотус И.Я., Кильдюшева Е.И. и соавт. Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2015;3:15-20. [Skornyakov S.N., Motus I.Ya., Kildyusheva E.I. et al. Surgery of destructive drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;3:15-20. (In Russ)].
- Ворончихин Т.А., Аветисян А.О., Васильев И.В., Кудряшов Г.Г., Яблонский П.К. Результаты комплексного лечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких. *Медицинский Альянс*. 2018;3:56-64. [Voronchikhina T.A., Avetisyan A.O., Vasiliev I.V., Kudryashov G.G., Yablonsky P.K. Results of complex treatment of limited fibrotic-cavernous pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance*. 2018;3:56-64. (In Russ)].
- Гиллер Д.Б., Бижанов А.Б., Хасаншин Г.С. Пути повышения эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом лёгких с бацилловыделением. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;6:83-87. [Giller D.B., Bizhanov A.B., Khasanshin G.S. Ways to improve the effectiveness of treatment of newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis with bacillus excretion. *Surgery. N.I. Pirogov Magazine*. 2013;6:83-87. (In Russ)].
- Малов А.А., Возякова Т.Р., Зайцева С.М. и соавт. Хирургические методы лечения больных деструктивным туберкулёзом органов дыхания. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2015;6:93. [Malov A.A., Vozyakova T.R., Zaitseva S.M. and coauthors. Surgical methods of treatment of patients with destructive tuberculosis of the respiratory system. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;6:93. (In Russ)].
- Левин А.В., Цеймах Е.А., Зимонин П.Е. и др. Результаты применения клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных с распространённым лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких. *Омский научный вестник*. 2009;1(84):66-69. [Levin A.V., Tseymakh E.A., Zimonin P.E. and others. The results of the use of valvular bronchoblocation in the complex treatment of patients with widespread drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Omsk Scientific Bulletin*. 2009;1(84):66-69. (In Russ)].
- Ловачева О.В., Елкин А.В., Зимонин П.Е., Краснов Д.В., Краснов В.А., Левин А.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулёза лёгких и его осложнений. М.: НЫО-ТЕРРА. 2015. С. 24 http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf 10 [Lovacheva O.V., Elkin A.V., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V., etc. Federal clinical guidelines on the use of the valvular bronchoblocation method in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications. Moscow: NEW TERRA. 2015. p. 24 http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf 10 (In Russ)].
- Рогожкин П.В., Колсанов А.В., Бородулина Е.А. Хирургическое лечение больных туберкулёзом лёгких в XXI веке. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;6:104-108. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2020061104> [Rogozhkin P.V., Kolsanov A.V., Borodulina E.A. Surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis in the XXI century. *Surgery. N.I. Pirogov Magazine*. 2020;6:104-108. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2020061104> (In Russ)].
- Гиллер Д.Б., Садовникова С.С., Папков А.В., Гиллер Г.В., Глотов А.А. Эффективность выполнения видеоассистированных анатомических резекций лёгких. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2014;22(1):126-131. [Giller D.B., Sadovnikova S.S., Papkov A.V., Giller G.V., Glotov A.A. The effectiveness of performing video-assisted anatomical lung resections. *The Russian Medico-biological Bulletin. acad-emician I.P. Pavlova*. 2014;22(1):126-131. (In Russ)].
- Мотус И.Я., Неретин А.В., Баженов А.В. Возможности мини-инвазивной хирургии в лечении туберкулёза лёгких. *Фтизиатрия и пульмонология*. 2011;2:34-35. [Giller D.B., Sadovnikova S.S., Papkov A.V., Giller G.V., Glotov A.A. Effectiveness of performing video-assisted anatomical lung resections. *Russian medical-biological bulletin. academician I.P. Pavlova*. 2014;22(1):126-131. (In Russ)].
- Вершинина М.В., Гринберг Л.М., Нечаева Г.И. и др. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов. *Пульмонология*. 2011;6:43-47. [Vershinina M.V., Grinberg L.M., Nechaeva G.I. et al. Spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: phenotypic features of patients. *Pulmonology*. 2011;6:43-47. (In Russ)].
- Пичуров А.А., Оржешковский О.В., Петрунькин А.М. и др. Спонтанный пневмоторакс. Анализ 1489 случаев. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013;172(5):82-88. [Pichurov A.A., Orzheshkovsky O.V., Petrunkin A.M., etc. Spontaneous pneumothorax. Analysis of 1489 cases. *Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov*. 2013;172(5):82-88. (In Russ)].
- Li X., Wang X., Zhang H. et al. Unilateral single – port thoracoscopic surgery for bilateral pneumothorax or pulmonary bullae. *J. Cardiothorac. Surg.* 2019;14:71-72.

- 19 Горбунков С. Д., Черный С. М., Акопов А. Л. и др. Хирургическое лечение дыхательной недостаточности у пациентов молодого возраста с диффузной эмфиземой лёгких. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2012;171(6):27-31. [Gorbunkov S. D., Cherny S. M., Akopov A. L., etc. Surgical treatment of respiratory failure in young patients with diffuse pulmonary emphysema. *Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov*. 2012;171(6):27-31. (In Russ)].
- 20 Гарифуллин З.Р., Аминев Х.К. Эффективность хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких в зависимости от длительности заболевания. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2009;7:41-46. [Garifullin Z.R., Aminev H.K. Effectiveness of surgical treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis depending on the duration of the disease. *Tuberculosis and lung diseases*. 2009;7:41-46. (In Russ)].
- 21 Мотус И.Я., Скорняков С.Н., Голубев Д.Н., Карсканова С.С., Мальцева А.С. Хирургическое лечение туберкулёза лёгких. Проблемы, результаты, перспективы. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2009;3(26):103-106. [Motus I.Ya., Skornyakov S.N., Golubev D.N., Karskanova S.S., Maltseva A.S. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Problems, results, prospects. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2009;3(26):103-106. (In Russ)].
- 22 Рогожкин П.В., Бородулина Е.А. Отдаленные результаты лечения больных туберкулёзом лёгких, перенесших радикальную резекцию лёгких. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018;96(3): 24-28. [Rogozhkin P.V., Borodulina E.A. Long-term results of treatment of patients with pulmonary tuberculosis who underwent radical lung resection. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;96(3): 24-28. (In Russ)].
- 23 Гарифуллин З.Р., Аминев З. К. Отдаленные результаты хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90(5): 695-699. [Garifullin Z.R., Aminev Z. K. Long-term results of surgical treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Kazan Medical Journal*. 2009;90(5): 695-699. (In Russ)].
- 24 Елькин А.В., Басек Т.С., Калеченков М.К., Львов И.В. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулёза лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2015;7:39-40. [Yelkin A.V., Basek T.S., Kalechenkov M.K., Lvov I.V. Long-term results of surgical treatment of pulmonary tuberculosis with broad drug resistance of the pathogen. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;7:39-40. (In Russ)].

Авторская справка

Тарасов Руслан Вячеславович

Врач-хирург, младший научный сотрудник отдела хирургии, ассистент кафедры хирургических болезней.

ORCID 0000-0001-9498-1142; etavnai@yandex.ru

Вклад автора: анализ данных литературы, сбор материала, подсчет, статистическая обработка, оформление.

Лепеха Лариса Николаевна

Д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии.

ORCID 0000-0002-6894-2411; lep3@yandex.ru

Вклад автора: анализ фундаментальных аспектов выполняемого исследования.

Садовникова Светлана Сергеевна

Д-р мед. наук, врач-торакальный хирург, заведующая первым хирургическим отделением, доцент кафедры торакальной хирургии.

ORCID 0000-0002-6589-2834; sadovnikova.sv@mail.ru

Вклад автора: анализ результатов лечения пациентов, ведение пациентов.

Красникова Елена Вадимовна

Д-р мед. наук, врач-торакальный хирург, заведующая вторым хирургическим отделением.

ORCID 0000-0002-5879-7062; el.krasn@gmail.com

Вклад автора: анализ результатов лечения пациентов, ведение пациентов.

Баркова Дарья Сергеевна

Врач-ординатор отдела хирургии.

ORCID 0009-0005-0962-9918; barkovadaria@mail.ru

Вклад в статью: ведение пациента.

Чесалина Яна Олеговна

Врач-эндоскопист.

ORCID 0000-0003-1049-5994; chesalinaya@yandex.ru

Вклад в статью: ведение пациента.

Багиров Мамед Адилевич

Д-р мед. наук, врач-торакальный хирург, главный научный сотрудник отдела хирургии, профессор кафедры торакальной хирургии.

ORCID 0000-0001-9788-1024; bagirov60@gmail.com

Вклад автора: автор идеи, разработка цели и задач, контроль за проведением работы.

Author's reference

Ruslan V. Tarasov

Surgeon, Junior Researcher of the Department of Surgery, Assistant of the Department of Surgical Diseases.

ORCID 0000-0001-9498-1142; etavnai@yandex.ru

Author's contribution: analysis of literature data, collection of material, calculation, statistical processing, registration.

Larisa N. Lepekha

Dr. Biol. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry.

ORCID 0000-0002-6894-2411; lep3@yandex.ru

Author's contribution: analysis of the fundamental aspects of the research being carried out.

Svetlana S. Sadovnikova

Dr. Sci. (Med.), Thoracic surgeon, Head of the first surgical department, Associate Professor of the Department of Thoracic Surgery.

ORCID 0000-0002-6589-2834; sadovnikova.sv@mail.ru

Author's contribution: analysis of patient treatment results, patient management.

Elena V. Krasnikova

Dr. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon, Head of the Second Surgical Department.

ORCID 0000-0002-5879-7062; el.krasn@gmail.com

Author's contribution: analysis of patient outcomes, case management.

Dar'ya S. Barkova

Resident doctor of the Department of Surgery.

ORCID 0009-0005-0962-9918; barkovadaria@mail.ru

Author's contribution: patient management.

Yana O. Chesalina

Endoscopist.

ORCID 0000-0003-1049-5994; chesalinaya@yandex.ru

Author's contribution: patient management.

Mamed A. Bagirov

Dr. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon, Chief Researcher of the Department of Surgery, Professor of the Department of Thoracic Surgery.

ORCID 0000-0001-9788-1024; bagirov60@gmail.com

Author's contribution: author of the idea, development of goals and objectives, control over the work.

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

ORGAN AND TISSUE DONATION AND TRANSPLANTATION

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.TX.1>

REVIEW ARTICLE

УДК 616.36-089.843

РЕТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ЕЁ ТЕРМИНАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**А.Р. Ахмедов¹, М.С. Новрузбеков^{1, 2}, В.А. Гуляев¹, О.Д. Олисов¹, К.Н. Луцык¹, К.М. Магомедов¹,
Б.И. Казымов^{1, 3}, К.Ф. Алекберов¹, Е.Ю. Аносова¹, Б.И. Яремин^{1, 2, 3}**

¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, Москва, Россия, 129090

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова д. 1, Москва, Россия, 117997

³Московский медицинского университета «Реавиз», ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2, Москва, Россия, 107564

Резюме. Наиболее частыми причинами потери трансплантата печени являются первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ), тромбоз печёночной артерии (ТПА), рецидивирующие исходные заболевания и хроническое отторжение. Ведущим показанием к ретрансплантации у детей является ТПА. Годичная выживаемость после ретрансплантации составляет примерно 75 %. Снижение затрат на ретрансплантацию органов и экономическая эффективность процедуры остаются спорными вопросами. Математическое моделирование выявило несколько значимых донорских и реципиентских факторов, влияющих на исходы повторной трансплантации. Несмотря на этические и экономические соображения, ретрансплантация является единственным вариантом для пациентов, перенёсших трансплантацию, у которых трансплантаты не прижились. Решение о ретрансплантации должно приниматься с некоторой осмотрительностью, с полным мультидисциплинарным подходом в больших многопрофильных центрах трансплантации.

Ключевые слова: трансплантация печени, первично нефункционирующий трансплантат, лист ожидания, ретрансплантация, релстинг.

Конфликт интересов. Б.И. Яремин является ответственным секретарём редакционной коллегии журнала. В принятии решения о публикации работы участия не принимал.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ахмедов А.Р., Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Олисов О.Д., Луцык К.Н., Магомедов К.М., Казымов Б.И., Алекберов К.Ф., Аносова Е.Ю., Яремин Б.И. Ретрансплантация печени в современной концепции лечения её терминальных поражений (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):153–160. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.TX.1>

LIVER RETRANSPLANTATION IN THE MODERN CONCEPT OF TREATMENT OF ITS TERMINAL PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

**A.R. Akhmedov¹, M.S. Novruzbekov^{1, 2}, V.A. Gulyaev¹, O.D. Olisov¹, K.N. Lutsyk¹, K.M. Magomedov¹,
B.I. Kazymov^{1, 3}, K.F. Alekberov¹, E.Yu. Anosova¹, B.I. Yaremin^{1, 2, 3}**

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia.

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia.

³Moscow Medical University "Reaviz", 2 Krasnobogatyrskaya str., p. 2, Moscow, 107564, Russia

Abstract. The work is devoted to the analysis of modern literature data and approaches in performing repeated liver transplantation. The most frequent causes of liver graft loss are PNFT, HAT, recurrent initial disease and chronic rejection. The leading indication for retransplantation in children is HAT. The one-year survival rate after retransplantation is approximately 75%. Reducing the cost of organ retransplantation and the cost-effectiveness of the procedure are controversial issues. Mathematical modeling has identified several significant recipient and donor factors affecting the outcomes of retransplantation. Despite ethical and economic considerations, retransplantation is the only option for transplant patients whose grafts have failed to engraft. The decision to retransplant should be made with some caution, with full multi-type approach in large multidisciplinary transplant centers.

Key words: liver transplantation; primary non-functioning graft; waiting list; retransplantation; relisting

Competing interests. B.I. Yaremin is the executive secretary of the editorial board of the journal. They did not take part in the decision to publish the work.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Akhmedov A.R., Novruzbekov M.S., Gulyaev V.A., Olisov O.D., Lutsyk K.N., Magomedov K.M., Kazymov B.I., Alekberov K.F., Anosova E.Yu., Yaremin B.I. Liver retransplantation in the modern concept of treatment of its terminal pathology (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):153–160. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.TX.1>

Актуальность

За последние 30 лет было продемонстрировано значительное улучшение показателей выживаемости после трансплантации печени, таким образом трансплантация стала стандартом лечения взрослых и детей с терминальной стадией заболеваний. Отражая достижения, позволившие увеличить выживаемость первичных трансплантатов, повторные трансплантации в настоящее время составляют менее 6 % всех операций, что значительно меньше по сравнению с 1980-ми годами, когда они составляли почти 30 % от общего количества. Действительно, достижения в области сохранения органов, хирургических методов, иммуносупрессии и противовирусной терапии, вероятно, способствовали наблюдаемому снижению частоты ретрансплантаций.

Повторная имплантация печени является вмешательством повышенной сложности как за счёт выраженного спаечного процесса, так и редукции сосудистого доступа, что требует обширного предоперационного планирования для определения подходящего сосудистого притока, который может включать использование сосудистых трансплантатов. Пациенты, перенёвшие повторную трансплантацию, как правило, находятся в более тяжёлом состоянии, чем реципиенты первичных трансплантатов, при одинаковых значениях тяжести по шкале MELD, что требует дифференцированного подхода при аллокации органов таким реципиентам. До 30 % пациентов, подвергающихся ретрансплантации сегодня, в качестве этиологического фактора имеют проблемы комплаенса, что серьёзно усложняет этический вопрос.

История изучения

С первых дней трансплантации печени ретрансплантация признавалась как техническая и хирургическая проблема. Первые сообщения о ретрансплантации были сделаны Томасом Старзлом из Питтсбургского университета в 1982 году в статье под названием «Эволюция трансплантации печени». Первая ретрансплантация, о которой он сообщил, была выполнена в 1968 году в серии из более чем 350 пересадок. Среди операций, выполненных с 1968 по 1981 год, ретрансплантация потребовалась 27 пациентам. Только 6 из них прожили более 6 месяцев, причём большинство умерло по причине сепсиса. Позднее Шоу и его коллеги из Университета Колорадо сообщили о другой серии из 170 трансплантаций, из которых 21 пациенту потребовалась повторная трансплантация [2]. Отторжение было наиболее частой причиной ретрансплантации в то время, до революционного появления циклоспорина, а основными причинами смерти и дисфункции трансплантата оставались полиорганная недостаточность и сепсис [2]. Авторы отметили, что операции по ретрансплантации были технически сложными и имели плохие результаты, однако ретрансплантация в некоторых ситуациях остаётся единственным вариантом выживания пациента. С целью «избежать бесполезной трансплантации» во многих центрах изучались вопросы ретрансплантации, а в нескольких были предложены модели для определения риска и того, при каких обстоятельствах следует рассматривать возможность ретрансплантации печени. В исследованиях,

связанных с ретрансплантацией, неизменным оставался основной вопрос – выживаемость пациента и трансплантата при ретрансплантации хуже, чем при первичной трансплантации печени. Выживаемость при ретрансплантации печени в педиатрии выше, чем при первичной трансплантации, но всё же уступает таковой при первичной трансплантации [2, 7]. Результаты повторной трансплантации со временем улучшились, но всё ещё остаются неудовлетворительными. В 1997 г. в одном из исследований 1-летняя выживаемость при повторной трансплантации составила 50 % по сравнению с 80 % при первичной трансплантации [4], а одна из моделей оценивает увеличение риска смерти при повторной трансплантации и результат: в 1,93 выше риск смерти при повторной трансплантации [12]. В исследовании UNOS, проведённом в период с 1996 по 2005 г., показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости при первичной трансплантации составили 83 %, 75 % и 69 % против 67 %, 60 % и 53 % при повторной трансплантации соответственно [13]. В другом исследовании базы данных UNOS, проведённом в 2009 г. и включавшем 3977 ретрансплантаций, сообщалось о 37,8 % случаев отказа трансплантата в течение 1 года при ретрансплантации. Ранняя смертность, как правило, обусловлена сепсисом и полиорганной недостаточностью, но также может быть связана с нефункционирующими трансплантатами и даже рецидивом гепатита В или С до применения иммуноглобулина против гепатита В и введения противовирусных препаратов [2, 15]. Продолжительность выполнения ретрансплантации также может влиять на результаты, причём периоды включают раннюю, промежуточную и позднюю ретрансплантацию или срочные, острые и фульминантные, как описано Шоу и соавторами [2]. Частота ретрансплантаций в настоящее время имеет тенденцию к снижению. Кандидаты, включённые в список на ретрансплантацию, как правило, моложе и имеют более высокое значение стадии заболевания печени по MELD. Около 70 % потерь трансплантата в течение первого года являются ранними, вторичными по отношению к ПНФТ и тромбозу сосудов. После 1 года более 50 % случаев обусловлены хроническим отторжением и рецидивирующим гепатитом или рецидивом первичного заболевания [6, 13].

По данным ряда исследований, в настоящее время ретрансплантации по поводу острого и хронического отторжения проводятся реже, уменьшается и количество по поводу ишемических осложнений и рецидива заболевания, однако частота первично нефункционирующего трансплантата (ПНФТ) осталась примерно на том же уровне [5, 9]. Показатели тромбоза печёночной артерии (ТПА), по данным Kashyap и соавт., снизились за 17 лет с 8,1 % до 3,7 %, однако Pfizmann и коллеги [5] сообщили, что в их популяции частота ретрансплантации в связи с ТПА возросла.

Возможно, это связано с использованием более маргинальных доноров печени и выполнением трансплантации более тяжёлым пациентам. Также наблюдается регресс попыток лечения раннего ТПА с ожидаемым развитием билиарных осложнений в сторону ранней ретрансплантации.

Рецидив вируса гепатита С (ВГС) в нескольких исследованиях показал значительное влияние на худшие исходы и является одной из распространённых причин ретрансплантации. В отличие от ВГС, алкогольная болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит редко требуют повторной трансплантации.

Показания

Ранняя ретрансплантация. Наиболее частыми причинами ранней потери трансплантата (в течение 7–30 дней после первичной трансплантации), требующей повторной трансплантации, являются тромбоз печёночной артерии и первично нефункционирующий трансплантат [5, 6]. И то, и другое может быть катастрофическим событием, о чём свидетельствует подход Объединенной сети по обмену органами (UNOS) по присвоению таким пациентам статуса 1А. Сообщается, что ПНФТ служит показанием для повторной трансплантации в 30 % случаев [5, 7]. Причина часто является многофакторной и включает донорский и реципиентский компонент. В целом, частота развития ПНФТ составляет от 3 до 5 % у реципиентов аллотрансплантатов целых органов и почти в три раза выше при использовании трансплантатов живых доноров и разделённых (split) трансплантатов от трупных доноров. Маленький размер сосудов у детей также способствует повышенному риску развития ТПА, при этом ранние сообщения показывают, что заболеваемость ТПА снижается по мере того, как артериальный анастомоз перемещается проксимальнее (печёночная артерия – 24 %, чревный ствол – 11 %, аорта – 6 %) [19].

Поздняя ретрансплантация. Рецидив заболевания и хроническое отторжение являются основными показаниями к поздней ретрансплантации. Многие годы подавляющее большинство повторных трансплантаций, выполняемых по поводу рецидива заболевания, приходилось на пациентов с гепатитом С [6]. Успехи противовирусной терапии в настоящее время привели к существенному снижению частоты данного показания. Алкогольная болезнь печени (АБП) остаётся одной из наиболее распространённых причин печёночной недостаточности, приводящей к трансплантации. Исследования показывают, что реципиенты АБП употребляют алкоголь после трансплантации в тех же количествах, что и реципиенты без АБП. Но при этом рецидивизирующий алкоголизм приводит всего к 4 % случаев отторжения трансплантата [41]. Аутоиммунный гепатит (АИГ) составляет всего 5–6 % всех трансплантаций печени и рецидивизирует у 15–40 % реципиентов [44, 45]. У одной трети пациентов, перенёвших трансплантацию по поводу хронического АИГ, наблюдается рецидив заболевания, при этом 50 % пациентов нуждаются в повторной трансплантации среди тех, у кого наблюдается рецидив [46]. Переход на более совершенную стратегию медикаментозной иммуносупрессии позволит снизить количество таких пациентов. Наконец, ТПА также может быть показанием к поздней ретрансплантации, когда нарушение артериального кровоснабжения не является достаточно серьёзным, чтобы вызвать недостаточность гепатоцитов, но приводит к стриктурам и холангиопатиям жёлчных про-

токов, которые гораздо более чувствительны к ишемическому повреждению. Достижения в области эндоскопической и чрескожной билиарной интервенции для лечения ишемической холангиопатии в настоящее время могут помочь отсрочить или полностью избежать необходимости ретрансплантации. Тем не менее, остаются пациенты, у которых развивается вторичный билиарный цирроз или которые переживают повторяющиеся эпизоды опасного для жизни билиарного сепсиса, несмотря на эндоскопическое или чрескожное вмешательство, и, таким образом, прогрессируют, требуя повторной трансплантации.

Хирургическая тактика

Сложность реципиентской гепатэктомии в условиях ретрансплантации значительно варьирует, в основном в зависимости от интервала между первичной и последующими трансплантациями. Точное время между началом работы донорской и реципиентной командами имеет важное значение не только для минимизации периода холодовой ишемии, но и чтобы обеспечить достаточное время для того, что часто может быть обширной фазой гепатэктомии. Техника диссекции требует модификации. Сначала разделяют спайки печени с передней брюшной стенкой и диафрагмой, выявляют надпечёночную полую вену. Повреждение печёночной артерии или воротной вены, окружённой рубцом, может привести к массивному кровотечению или нарушению сосудистой реконструкции нового имплантата. При удалении старого трансплантата при подготовке к двусторонней имплантации важно сохранить у реципиента предыдущий надпечёночный анастомоз полую вену, чтобы обеспечить достаточную длину для нового анастомоза. Если длина недостаточна или необходим экстренный контроль нерассечённой НПВ, диафрагма над ней может быть оперативно открыта и на интраперикардальный участок НПВ наложен зажим. Правая, средняя и левая печёночные вены вскрываются в общую полость, и накладываются угловые швы. Анастомоз выполняется с помощью скользящих полипропиленовых швов, чтобы обеспечить идеальное приближение к интиму. Новая линия шва должна включать в себя, по крайней мере, часть первоначальной полую манжеты, чтобы предотвратить кровотечение в области анастомоза. Подпечёночная полая вена также должна быть разделена близко к печени, оставив старый анастомоз нетронутым. В случаях, когда первичная трансплантация была выполнена с использованием классической техники, эта техника иногда может облегчить ретрансплантацию, поскольку пространство между печенью и печёночной полую оболочкой интактно и пригодно для диссекции. После мобилизации печени с сохранением полую вены поперёк исхода печёночных вен накладывают большой зажим Сатинского. Удаляемую печень иссекают и соединяют отверстия правой, средней и левой печёночных вен предыдущего трансплантата в единое русло, а анастомоз проводят в надпечёночную полую вену нового трансплантата. Кавальная реконструкция также имеет свои технические особенности. Оставить короткий сегмент воротной вены предыдущего трансплантата на анастомозе может быть удобно, чтобы обеспечить

дополнительную длину, если это необходимо. Рубцово изменённая или окружённая спайками воротная вена не будет адекватно натягиваться, приводя к прорезыванию нитей в анастомозе. В отличие от вен, печёночная артерия трансплантата никогда не используется повторно. Поскольку одним из наиболее распространённых показаний к ретрансплантации является ТПА, в качестве источника артериального притока может потребоваться доступ к супра- или инфраренальной аорте. Несмотря на то, что донорский чревный ствол и связанная с ним Каррелевская площадка часто имеют достаточную длину, чтобы достичь наджелудочной части аорты, она вряд ли будет достаточно длинной, чтобы достичь инфраренальной аорты. Поэтому сохранение донорских подвздошных сосудов для сосудистых трансплантатов особенно важно в случаях ретрансплантации. Во время операции следует соблюдать осторожность, чтобы избежать чрезмерного растяжения подвздошных артерий, которое может привести к диссекции интимы, приводящей к тромбозу. Жизнеспособность реципиентского общего желчного протока должна быть тщательно оценена перед выполнением реконструкции желчевыводящих путей. Ни один из желчных протоков предыдущего трансплантата не должен быть повторно использован в новом анастомозе. Когда качество реципиентного желчного протока сомнительно, рекомендуется холедохоеюностомии по Ру, хотя некоторые авторы выступают за холедоходуоденостомию. Если протоки слишком короткие, а анастомоз не может быть построен без натяжения, необходима холедохоеюностомия по Ру. Если при предыдущей трансплантации использовалась петля по Ру, её слепой конец, включая место предыдущего анастомоза, должен быть резецирован и закрыт, а новый анастомоз должен быть выполнен в другой точке петли.

Повторные ретрансплантации

Необходимость в ретрансплантации может привести и к ещё одной ретрансплантации, причём в некоторых работах сообщается о более чем 5 трансплантациях у отдельных пациентов. Большинство исследований указывают на печальные исходы при повторных ретрансплантациях [1, 2, 7, 10, 18–20, 36, 56]. В серии UCLA с 1984 по 1996 г. ни один пациент, перенёсший 3 трансплантации, не дожил до 1 года после операции [7], а серия UCLA с 1981 по 2001 г. подтвердила прогрессирующее ухудшение исходов при многократных трансплантациях [10]. В другом исследовании было показано, что из 2437 трансплантаций за 25 лет 1-, 3-, 5- и 10-летняя выживаемость при 193 повторных трансплантациях составила 66 %, 61 %, 57 % и 47 % соответственно, по сравнению со второй. Выживаемость при повторной трансплантации у 23 пациентов составила 45 %, 40 %, 40 % и 25 % соответственно. Из 6 пациентов, которым была проведена третья ретрансплантация, 1-летняя выживаемость составила 24 %. Из 39 пациентов, перенёсших третью ретрансплантацию, по данным Акрина и соавторов [20], у 32 было 3 операции, у пяти – 4 операции и у двух – 5 операций. Восемью из них потребовалось 4 операции в связи с хроническим отторжением с 50 % периоперационной смертностью, а одному

пациенту потребовалось 5 трансплантатов в связи с синдромом Бадда-Киари. Исследование Мемео и коллег [19] показало, что 90-дневная послеоперационная летальность при повторной ретрансплантации может быть предсказана по необходимости вазопрессорной поддержки, предоперационному сепсису, ПНФ, увеличению балла по шкале MELD, срочности ретрансплантации, уровню креатинина и МНО [19]. В отдельном обзоре, описывающем 5596 трансплантаций печени из регистра Eurotransplant, частота повторных трансплантаций составила 7 %, а наибольший разрыв в выживаемости – в результатах между первой и второй трансплантацией печени, но ненамного хуже при третьей или четвертой трансплантации [56]. В другом европейском исследовании, включавшем 108 ретрансплантаций, у 9 пациентов потребовалось 3 трансплантации и у 1 пациента – 4 операции [18], а в исследовании UNOS, проведённом Yoo и коллегами [22] с 1988 по 2001 год, было выполнено 4189 трансплантаций, 10,6 % из которых потребовалась третья ретрансплантация. Причины многократной ретрансплантации были такими же, как и при повторной трансплантации, включая ПНФ, ТПА, хроническое отторжение и фульмитантную печеночную недостаточность.

Результаты после ретрансплантации

Для того, чтобы определить кандидатов, которые с наибольшей вероятностью получают благоприятный исход от ретрансплантации, было проведено множество исследований. Согласно последним работам Научного реестра реципиентов трансплантации (SRTR), 1-летняя выживаемость пациентов после ретрансплантации составляет от 71 до 77 % [50–53], что значительно ниже, чем 90 % 1-летней выживаемости после первичной трансплантации [1]. Исследования, проведённые в одном учреждении с более длительным наблюдением, оценивают 5-летнюю выживаемость пациентов от 47 до 62 % после второй трансплантации [3, 7, 54–56] и 36 % – после трёх трансплантаций печени. У небольшого числа реципиентов, перенёсших четыре трансплантации, выживаемость в течение 1 года составила 31 % [3]. Аналогичная разница исходов после ретрансплантации, по сравнению с первичной трансплантацией, наблюдалась и в предыдущем десятилетии [2, 5, 7, 57–61]. Наилучшие результаты ретрансплантации в литературе получены в Германии, где 70 % пациентов были живы через 1 год после ретрансплантации печени и 67 % – через 5 лет [62].

Сроки ретрансплантации

Одним из самых сильных предикторов выживаемости пациента и трансплантата является время ретрансплантации [7, 60, 63]. Пациенты, перенёсшие ретрансплантацию менее чем через 8 дней или более чем через 30 дней после первоначальной трансплантации, чувствовали себя лучше, чем те, кто проходил ретрансплантацию в период между 8 и 30 днями после первой [7, 54, 64]. Показатель выживаемости в течение 1 года для этих пациентов в серии UCLA составил 64 % для группы, повторно пересаженной более чем через 30 дней после первой трансплантации, 58 % для тех, кто был повторно пересажен менее

чем через 8 дней после, и 42 % для тех, кто был повторно пересажен через 8–30 дней [7]. Несмотря на то, что пациенты, которым проводится повторная трансплантация более чем через 30 дней после первичной трансплантации, являются пациентами с хронической дисфункцией трансплантата, пациенты в возрасте от 8 до 30 лет имеют острую несостоятельность трансплантата, и повторная трансплантация была отложена. В других исследованиях различие в сроках проводится в более общем плане, как срочная, так и плановая ретрансплантация. В этих исследованиях изучаемая группа, часто соответствующая тем, кто был повторно оперирован через много месяцев после первичной трансплантации, имела кривые выживаемости, неотличимые от таковых в группе первичной трансплантации. Для оценки реципиентских факторов в Калифорнском университете в Лос-Анджелесе был проведён многофакторный анализ на когорте пациентов для определения независимых прогностических факторов риска низкой выживаемости пациентов после ретрансплантации. Предоперационная потребность в аппарате искусственной вентиляции лёгких, возраст старше 18 лет, уровень креатинина в сыворотке крови до операции выше 1,6 мг/дл и уровень общего билирубина в сыворотке крови выше 13 мг/дл были прогностическими показателями плохого исхода [7]. В исследовании Медицинского центра Маунт Синай также рассматривались предикторы смертности у пациентов, перенёвших ретрансплантацию. Было обнаружено, что в возрасте реципиента старше 50 лет уровень креатинина перед операцией выше более 2 мг/дл, а применение интраоперационных препаратов крови оказывало существенное влияние на выживаемость у пациентов, нуждающихся в поздней ретрансплантации более чем через 6 месяцев после первичной трансплантации [66]. Более поздние исследования также показывают, что высокий показатель MELD, длительность нахождения на искусственной вентиляции лёгких, почечная недостаточность и состояние отделения интенсивной терапии являются плохими прогностическими факторами после ретрансплантации. Донорские факторы также имеют значение: возраст донора от 45 до 55 лет и донорство после сердечной смерти негативно влияют на выживаемость пациентов [54, 62, 71]. Время холодовой ишемии органа более 12 часов также предполагает неблагоприятный исход.

Критическая нехватка донорских органов и связанное с этим увеличение периодов ожидания перед трансплантацией побудили многих не только исследовать предоперационные факторы, предсказывающие неблагоприятный исход, но и определить математическую модель, которая адекватно рассчитывает выживаемость после операции. На основе анализа данных Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе была создана математическая модель, основанная на пяти неинвазивных и легкодоступных клинических параметрах. Сложное уравнение регрессии Кокса было упрощено до так называемой «системы классификации рисков Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе». Эта система группирует пациентов на пять классов на основе 5-балльной системы оценки. Один балл начисляется за каждый из следующих параметров: возраст старше 18 лет, время ишемии органа

холодом более 12 часов, потребность в предоперационной искусственной вентиляции лёгких, уровень общего билирубина более 13 мг/дл и уровень креатинина более 1,6 мг/дл. Пациенты, получившие 4 или 5 баллов, имели 1-летнюю выживаемость примерно 27 %. Выживаемость пациентов, набравших менее 4 баллов, была ниже 67 %. При ретроспективном применении к трём другим базам данных (Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе, Медицинский центр Университета Бэйлора и реестр UNOS) эта система классификации выявляла пациентов с высоким риском и низкой выживаемостью. Используя этот тип модели в процессе отбора, теоретически можно было бы улучшить выживаемость после ретрансплантации, а также эффективность использования органов [72].

Причины смерти

Развитие сепсиса и полиорганной недостаточности является причиной большинства смертей у пациентов, перенёвших ретрансплантацию в течение первых 4 недель после трансплантации. Частота смерти от сепсиса в серии UCLA была значительно выше у повторно трансплантированных пациентов, чем у тех, кто получил свой первый трансплантат (60,7 % против 29 %) [7]. Среди тех пациентов, основной причиной смерти которых был сепсис, у 50 % были грибковые инфекции [7]. Общая частота сепсиса может отражать более высокую кумулятивную дозу иммуносупрессии у пациентов, перенёвших повторную трансплантацию, в то время как склонность к грибковым инфекциям усугубляется частой необходимостью лечения пациентов, ожидающих ретрансплантации, по поводу последующих бактериальных инфекций. Более эффективные стратегии антимикробной профилактики у пациентов, подвергающихся ретрансплантации, также могут улучшить исходы [7, 65]. Не такие частые причины смерти у пациентов, перенёвших повторную трансплантацию, включают технические проблемы, такие как тромбоз артериальной и воротной вен, инсульты и внутричерепное кровоизлияние, рецидивирующая холангиокарцинома, интраоперационная смертность и несостоятельность трансплантата [58, 73].

Обсуждение

Ретрансплантация остаётся единственной альтернативой для пациентов с фатальными осложнениями трансплантации печени. Наиболее частыми причинами потери трансплантата печени являются ПНФТ, ТПА, рецидивирующие исходные заболевания и хроническое отторжение. Ведущим показателем к ретрансплантации у детей является хронический аутоиммунный тиреоидит. Годичная выживаемость после ретрансплантации составляет примерно 75 %. Снижение затрат на ретрансплантацию органов и экономическая эффективность процедуры являются спорными вопросами. По этой причине разрабатываются математические модели, основанные на ключевых прогностических факторах.

Математическое моделирование выявило несколько значимых факторов реципиентов и доноров, влияющих на исходы повторной трансплантации. Наиболее важными

факторами реципиента, по-видимому, являются зависимость от аппарата искусственной вентиляции лёгких, почечная дисфункция, возраст реципиента и уровень билирубина перед операцией. Со стороны донора ключевыми факторами являются возраст и время холодовой ишемии. Интервалы между трансплантациями меньше 1 недели или более 30 дней связаны с лучшей выживаемостью, чем у

тех, кто подвергается повторной трансплантации в промежуточный период. Несмотря на этические и экономические соображения, ретрансплантация является единственным вариантом для пациентов, перенёсших неудовлетворительную трансплантацию. Решение о ретрансплантации должно приниматься с некоторой осмотрительностью, с полной мультидисциплинарной оценкой в многопрофильных центрах трансплантации.

Литература [References]

- 1 SRTR Annual Report 2009. Available at: http://www.srtr.org/annual_Reports/default.aspx. Accessed October 22, 2014.
- 2 Azoulay D, Linhares M, Huguet E, et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg.* 2002;236:713-721.
- 3 Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades. A single center experience. *Ann Surg.* 2005 June;241(6):905-918.
- 4 Organ Procurement and Transplantation Network. <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>. Accessed July 13, 2012.
- 5 Kashyap R, Jain A, Reyes J, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc.* 2001;33:1486-1487.
- 6 Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, et al. Liver retransplantation in adults: a single centre, 25-year experience. *HPB.* 2010;12(3):217-224.
- 7 Markmann J, Markowitz J, Yersiz H, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg.* 1997;226:408-420.
- 8 Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Oct;20(4 Pt 1):829-838.
- 9 Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. *Transplantation.* 1993 Apr;55(4):807-813.
- 10 Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without Adversely Impacting Posttransplant Survival. *Ann Surg.* 2006 September;244(3):439-450.
- 11 Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, et al. Combination of extended donor criteria and changes in the model for end stage liver disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation.* 2007;83(5):588-592.
- 12 Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl.* 2004;10(12):1468-1475.
- 13 Biggins S, Beldecos A, Rabkin J, Rosen H. Retransplantation for hepatic allograft failure: prognostic modeling and ethical considerations. *Liver Transpl.* 2002;8:313-322.
- 14 Bekker J, Ploem S, De Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009;9(4):746-757.
- 15 Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, et al. Recipient morbidity after living and deceased donor liver transplantation: findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study. *Am J Transplant.* 2008 Dec;8(12):2569-2579.
- 16 Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg.* 2009 May;208(5):896-903.
- 17 Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006 Apr;6(4):783-790.
- 18 Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, et al. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL Consortium. *Ann Surg.* 2005 Sep;242(3):314-323.
- 19 Stevens LH, Emond JC, Piper JB, et al. Hepatic artery thrombosis in infants. A comparison of whole livers, reduced-size grafts, and grafts from living-related donors. *Transplantation.* 1992 Feb;53(2):396-399.
- 20 Shakleton C, Goss J, Swenson K, et al. The impact of micro-surgical hepatic arterial reconstruction on the outcome of liver transplantation for congenital biliary atresia. *Am J Surg.* 1997;173:431-435.
- 21 Stange B, Glanemann M, Nuessler N, et al. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:612-620.
- 22 Ackermann O, Branchereau S, Franchi-Abella S, et al. The long-term outcome of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children: role of urgent revascularization. *Am J Transplant.* 2012;12(6):1496-1503.
- 23 Grodzicki M, Anysz-Grodzicka A, Remiszewski P, et al. Treatment of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011 Oct;43(8):3039-3042.
- 24 Reference deleted during page review.
- 25 Verna EC, Brown Jr RS. Hepatitis C and liver transplantation: enhancing outcomes and should patients be retransplanted. *Clin Liver Dis.* 2008 Aug;12(3):637-659.
- 26 Rosen H. Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl.* 2000;6:S41-S46.
- 27 Ghobrial R. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 2002;8:S38-S43.
- 28 Berenguer M, Prieto M, Palau A, et al. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003;9:228-235.
- 29 Ghobrial R, Farmer D, Baquerizo A, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immuno suppression, and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. *Ann Surg.* 1999;229:824-833.
- 30 Ghobrial R, Colquhoun S, Rosen H, et al. Retransplantation for recurrent hepatitis C following tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc.* 1998;30:1740-1741.
- 31 Rosen H, Martin P. Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. *Transplantation.* 1998;66:1612-1616.
- 32 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416.
- 33 Fontana RJ, Hughes EA, Appelman H, et al. A case report of successful peginterferon, ribavirin, and daclatasvir therapy for recurrent cholestatic hepatitis C following liver retransplantation. *Liver Transpl.* 2012;18(9):1053-1059.
- 34 Schiano TD, Charlton M, Younossi Z, et al. Monoclonal antibody HCV-AbXL68 in patients undergoing liver transplantation for HCV: Results of a phase 2 randomized study. *Liver Transpl.* 2006;12(9):1381-1389.

- 35 Eason JD, Freeman Jr RB, Rohrer RJ, et al. Should liver transplantation be performed for patients with hepatitis B? *Transplantation*. 1994 Jun 15;57(11):1588-1593.
- 36 Crespo G, Mariño Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1373-1383.
- 37 Viral Hepatitis Surveillance – United States, 2010. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2010Surveillance/Commentary.htm>
- 38 Brock GN, Mostajabi F, Ferguson N, et al. Prophylaxis against de novo hepatitis B for liver transplantation utilizing hep B core (+) donors: does hepatitis B immunoglobulin provide a survival advantage? *Transpl Int*. 2011 Jun;24(6):570-581.
- 39 Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2011 Jul;17(7):751-759.
- 40 Bravata D, Olkin I, Barnato A, et al. Employment and alcohol use after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver disease: A systematic review. *Liver Transpl*. 2001;7:191-203.
- 41 Burra P, Mioni D, Cecchetto A, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol*. 2001;34(5): 716-722.
- 42 Pageaux G, Michel J, Coste V, et al. Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. *Gut*. 1999;45:421-426.
- 43 Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: A study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant*. 2010;10(1):138-148.
- 44 Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, et al. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1254-1261.
- 45 Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002 Jun;8(6):519-526.
- 46 Reich D, Fiel I, Guarrera J, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000;32:693-700.
- 47 Trouillot TE, Shrestha R, Kam I, et al. Successful withdrawal of prednisone after adult liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:375-380.
- 48 Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S, et al. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc*. 1985 Feb;17(1):264-271.
- 49 Maguire D, Hart R, Heaton N, Rela M. A complication of infrarenal arterial conduit following orthotopic liver transplant. *HPB (Oxford)*. 2001;3(4):275-277.
- 50 Reese PP, Yeh H, Thomasson AM, et al. Transplant center volume and outcomes after liver retransplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(2):309-317.
- 51 Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transpl*. 2010;10(Part 2): 1003-1019.
- 52 Akpınar E, Selvaggi G, Levi D, et al. Liver retransplantation of more than two grafts for recurrent failure. *Transplantation*. 2009; 88(7):884-890.
- 53 Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of hepatitis C infection. *Am J Transpl*. 2008;8:404-411.
- 54 Hong JC, Kaldas FM, Kositamongkol P, et al. Predictive index for long-term survival after retransplantation of the liver in adult recipients. *Ann Surg*. 2011;254(3):444-449.
- 55 Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson BK, et al. Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience. *HPB*. 2010;12:217-224.
- 56 Yao FY, Saab S, Bass NM, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology*. 2004;39(1):230-238.
- 57 Lerut J, Laterre P, Roggen F, et al. Adult hepatic retransplantation. UCLA experience. *Acta Gastroenterol Belg*. 1999;62:261-266.
- 58 Kumar N, Wall W, Grant D, et al. Liver retransplantation. *Transplant Proc*. 1999;31:541-542.
- 59 Meneu Diaz J, Vicente E, Moreno Gonzalez E, et al. Indications for liver retransplantation: 1087 orthotopic liver transplantations between 1986 and 1997. *Transplant Proc*. 2002;34:306.
- 60 Doyle H, Morelli F, McMichael J, et al. Hepatic retransplantation – an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation*. 1996;61:1499-1505.
- 61 Shaw B, Gordon R, Iwatsuki S. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc*. 1985;17:264.
- 62 Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades. A single-center experience. *Ann Surg*. 2005 June;241(6):905-918.
- 63 Powelson J, Cosimi A, Lewis W, et al. Hepatic retransplantation in New England – a regional experience and survival model. *Transplantation*. 1993;55:802-806.
- 64 Linhares MM, Azoulay D, Matos D, et al. Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation*. 2006;81(7):1016-1021.
- 65 De Carlis L, Slim A, Giacomoni A, et al. Liver retransplantation: indications and results over a 15-year experience. *Transplant Proc*. 2001;33:1411-1413.
- 66 Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, et al. Retransplantation for late liver graft failure: Predictors of mortality. *Liver Transpl*. 2000;6:174-179.
- 67 Watt KDS, Lyden ER, McCashland. Poor survival after liver retransplantation: Is hepatitis C to blame? *Liver Transpl*. 2003; 9(10):1019-1024.
- 68 Andes A, Gerstel E, Combescure C, et al. A score predicting survival after liver retransplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Transplantation*. 2012;93(7):717-722.
- 69 Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD, et al. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11(4):434-440.
- 70 Yoo HY, Maheshwar A, Thuluvath PJ. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver Transpl*. 2003;9(9):897-904.
- 71 Perry DK, Willingham DL, Sibulesky L, et al. Should donation after cardiac death liver grafts be used for retransplantation. *Ann Hepatol*. 2011;10(4):482-485.
- 72 Markmann J, Gornbein J, Markowitz J, et al. A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. *Transplantation*. 1999;67:422-430.
- 73 Wong T, Devlin J, Rolando N, et al. Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation. *Transplantation*. 1997; 61:878-881.
- 74 Гранов Д.А., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К., Польшалов В.Н., Майстренко Д.Н., Руткин И.О. и др. Ретрансплантация печени: опыт российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;13(4):43-47. [Granov D.A., Borovik V.V., Zherebtsov F.K., Polysalov V.N., Maistrenko D.N., Rutkin I.O. et al. Liver retransplantation: the experience of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies (RSCRT). *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2014;13(4):43-47. (In Russ)].
- 75 Хубутия М.Ш., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., & Верещагин А.С. Печеночная недостаточность после операций на печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014;19(3):27-32. [Khubutia M.Sh., Zhuravel S.V., Kuznetsova N.K., & Vereshchagin A.S. Liver failure after liver surgery. *Annals of Surgical Hepatology*. 2014;19(3):27-32. (In Russ)].
- 76 Щерба А.Е., Дзядзько А.М., Минов А.Ф., Катин М.Л., Коротков С.В., Ефимов Д.Ю. и др. Ретрансплантация у пациентов с ишемической холангиопатией трансплантата печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(S):84-84. [Shcherba A.E., Dziadzko A.M., Aminov A.F., Katin M.L., Korotkov S.V., Efimov D.Yu. et al. Retransplantation in patients with ischemic liver transplant cholangiopathy. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2019;21(S):84-84. (In Russ)].

Авторская справка**Ахмедов Амир Русланович**

Врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени.
ORCID 0000-0001-6604-0927

Вклад автора: разработка концепции работы, подготовка текста.

Новрузбеков Мурад Сафтарович

Д-р мед. наук, профессор, научный руководитель центра трансплантации печени; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов; профессор кафедры хирургических болезней.
ORCID 0000-0002-6362-7914

Вклад автора: руководство подготовкой обзора, подготовка текста.

Гуляев Владимир Алексеевич

Д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник центра трансплантации печени, врач-хирург.
ORCID 0000-0001-8650-0855

Вклад автора: разработка концепции работы, подготовка текста.

Олисов Олег Даниелович

Д-р мед. наук, старший научный сотрудник центра трансплантации печени.
ORCID 0000-0002-0691-5581

Вклад автора: разработка концепции работы, подготовка текста.

Луцык Константин Николаевич

Д-р мед. наук, врач-хирург, заведующий отделением трансплантации печени.
ORCID 0000-0003-2305-4055

Вклад автора: разработка концепции работы, подготовка текста.

Магомедов Кубай Магомедович

Врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени.
ORCID 0000-0002-5057-6628

Вклад автора: анализ данных литературы, подготовка текста работы.

Казымов Бахтияр Иسمетович

Врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени, ассистент кафедры хирургических болезней
ORCID 0000-0001-5723-4818

Вклад автора: анализ данных литературы, подготовка текста работы.

Алекберов Кямран Файгович

Врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени.
ORCID 0000-0002-2264-7038

Вклад автора: анализ данных литературы, подготовка текста работы.

Аносова Екатерина Юрьевна

Врач-клинический ординатор центра трансплантации печени
ORCID 0000-0002-0241-1298

Вклад автора: анализ данных литературы, подготовка текста работы.

Яремин Борис Иванович

Канд. мед. наук, врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов; заведующий кафедрой хирургических болезней.
ORCID 0000-0001-5889-8675

Вклад автора: руководство подготовкой обзора, подготовка текста.

Author's reference**Amir R. Akhmedov**

Surgeon, researcher at the Liver Transplantation Center.
ORCID 0000-0001-6604-0927

Author's contribution: the development of the concept of the work, the preparation of the text.

Murad S. Novruzbekov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Liver Transplantation Center; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs; Professor of the Department of Surgical Diseases.
ORCID 0000-0002-6362-7914

Author's contribution: guidance in the preparation of the review, preparation of the text.

Vladimir A. Gulyaev

Dr. Sci. (Med.), leading researcher at the Liver Transplantation Center, surgeon.
ORCID 0000-0001-8650-0855

Author's contribution: development of the concept of the work, preparation of the text.

Oleg D. Olisov

Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Liver Transplantation Center.
ORCID 0000-0002-0691-5581

Author's contribution: the development of the concept of the work, the preparation of the text.

Konstantin N. Lutsyk

Dr. Sci. (Med.), Surgeon, Head of the Liver Transplantation Department.
ORCID 0000-0003-2305-4055

Author's contribution: the development of the concept of the work, the preparation of the text.

Kubay M. Magomedov

Surgeon, researcher at the liver transplantation center.
ORCID 0000-0002-5057-6628

Author's contribution: analysis of literature data, preparation of the text of the work.

Bakhtiyar I. Kazymov

Surgeon, researcher at the Liver Transplantation Center, Assistant of the Department of Surgical Diseases.
ORCID 0000-0001-5723-4818

Author's contribution: analysis of literature data, preparation of the text of the work.

Kyamran F. Alekberov

Surgeon, researcher at the Liver Transplantation Center.
ORCID 0000-0002-2264-7038

Author's contribution: analysis of literature data, preparation of the text of the work.

Ekaterina Yu. Anosova

Clinical resident of the liver transplantation Center.
ORCID 0000-0002-0241-1298

Author's contribution: analysis of literature data, preparation of the text of the work.

Boris I. Yaremin

Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Researcher at the Liver Transplantation Center; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs; Head of the Department of Surgical Diseases.
ORCID 0000-0001-5889-8675

Author's contribution: guidance in the preparation of the review, preparation of the text.

ВОПРОСЫ СТОМАТОЛОГИИ

DENTAL HEALTH

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.DENT.1>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.314-76

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТРЁХСОСТАВНОГО ДВУХОПОРНОГО МОСТОВИДНОГО ПРОТЕЗА

И.О. Буенцов, А.М. Нестеров

Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099

Резюме. Описана актуальность применения несъёмных ортопедических конструкций при протезировании пациентов с частичным отсутствием зубов. Выявлены клинические особенности ортопедической реабилитации пациентов с данной патологией. Приведены результаты вычислительного эксперимента по выбору оптимальных размеров опорных частей трёхсоставного мостовидного протеза. Описана технология изготовления мостовидного протеза и приведены ближайшие клинические результаты лечения данного заболевания.

Ключевые слова: одонтопрепарирование, мостовидный протез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Буенцов И.О., Нестеров А.М. Клиническое обоснование применения трёхсоставного двухопорного мостовидного протеза. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):161–165. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.DENT.1>

CLINICAL JUSTIFICATION OF THE USE OF A THREE-PART TWO-SUPPORT BRIDGE PROSTHESIS

I.O. Buentsov, A.M. Nesterov

Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya, Samara, 443099, Russia

Abstract. Describes the relevance of the use of fixed orthopedic structures in prosthetics of patients with partial absence of teeth. Clinical features of orthopedic rehabilitation of a patient with this pathology are revealed. The results of a computational experiment on choosing the optimal sizes of the supporting parts of a three-part bridge prosthesis are presented. The technology of manufacturing a bridge prosthesis is described and the nearest clinical results of treatment of this disease are given.

Key words: odontopreparation, bridge prosthesis.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Buentsov I.O., Nesterov A.M. Clinical justification of the use of a three-part two-support bridge prosthesis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):161–165. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.DENT.1>

Введение

Причиной короткого срока функционирования ортопедической конструкции нередко являются ошибки в препарировании зубов [1]. Малое количество сошлифовывания твёрдых тканей зубов позволяет сохранить их высокую устойчивость к нагрузкам и позволяет продлить срок службы естественных зубов [2].

Современный метод подготовки зубов к протезированию заключается в доведении их формы до цилиндрической путём одонтопрепарирования [3]. Задача врача при этой операции – максимально приблизить форму культи зуба к цилиндрической [4]. Поскольку все этапы одонтопрепарирования выполняются вручную, на результаты влияет человеческий фактор – ошибки, вызванные особенностями человеческого восприятия и внимания.

Цель исследования: провести клиническое обоснование применения трёхсоставного двухопорного мостовидного протеза.

На конкретном клиническом примере приводим ход ортопедического лечения с использованием авторской мостовидной конструкции. Пациент З., 41 год, амбулаторная карта № 242, обратился с жалобой на затруднённое пережёвывание пищи справа и дискомфорт при разговоре. При осмотре полости рта выявлен дефект нижнего зубного ряда справа малой протяжённости, осложнённый деформацией. Включённый дефект нижней челюсти в боковом отделе справа 3 класса (Eduard Kennedy, 1923 год). При визуальном осмотре коронковых частей зубов 4.5, 4.7 дефектов не обнаружено, зубы интактны (рис. 1).

Анализ визиографического исследования показал отсутствие воспалительного процесса в проекции исследуемых корней и целостность коронок зубов (рис. 2). Средние рентгенологические показатели периодонтальных тканей в проекции исследуемых корней зубов составили 190 НУ.



Рисунок 1. Пациент З., 41 год. Клиническая картина до одонтопрепарирования. Ds: Частичное отсутствие зубов. Включенный дефект в боковом отделе

Figure 1. Patient Z., 41 years old. Clinical picture before odontopreparation. Ds: Partial absence of teeth. Included defect in the lateral region

Пациенту предложена установка мостовидного протеза авторской конструкции в область отсутствующего зуба 4.6.

На этапе планирования ортопедической конструкции была получена гипсовая модель, которую подвергли 3D-сканированию в сканере Rolland LPX (рис. 3).

Из полученных данных была генерирована твёрдотельная компьютерная модель нижней челюсти в STL формате (рис. 4).

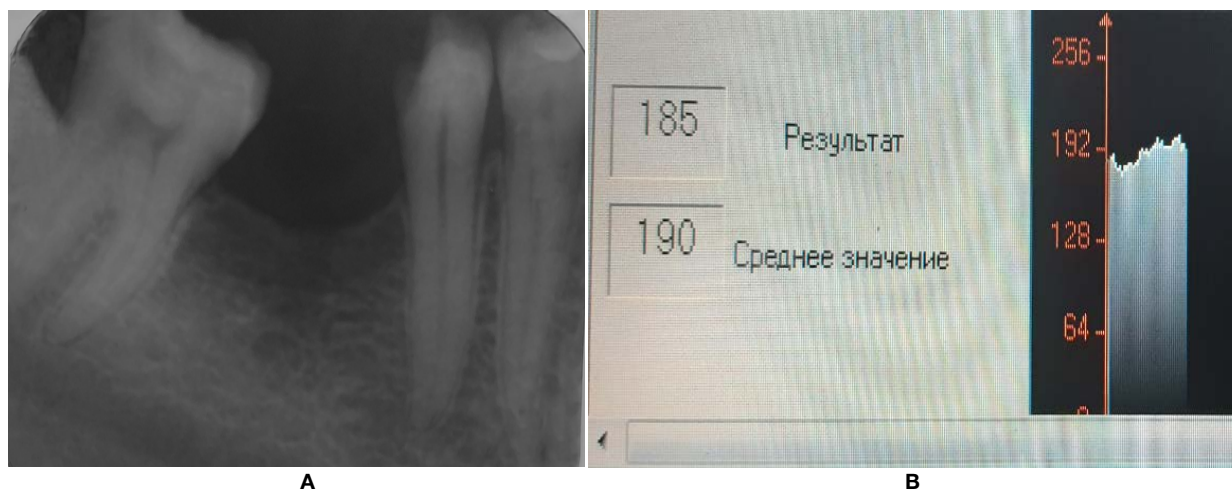


Рисунок 2. Пациент З., 41 год. Прицельная внутриротовая рентгенография полости рта до одонтопрепарирования зубов 4.5, 4.7. **А.** Визиографический снимок до одонтопрепарирования. **В.** Показатели оптической плотности исследуемой области. Ds: Частичное отсутствие зубов. Включенный дефект в боковом отделе

Figure 2. Patient Z., 41 years old. Targeted intraoral radiograph of the oral cavity before odontopreparation of teeth 4.5, 4.7. **A.** Visiographic image before odontopreparation. **B.** Optical density values of the study area. Ds: Partial absence of teeth. Included defect in the lateral region

После чего смоделированы варианты опорных поверхностей на виртуальных моделях опорных зубов и соответствующих им ответных опорных поверхностей на модели протеза. Был определён абсолютный объём сошлифовывания твердых тканей на опорных зубах (рис. 5, 6).

Осуществлялся компьютерный анализ прочностных характеристик модели протеза и моделей опорных зубов, с учётом характеристик взаимодействующих опорных поверхностей в программной среде ANSYS Space Claim v19.2.



Рисунок 3. Пациент З., 41 год. Гипсовая модель до проведения одонтопрепарирования зубов 4.5 и 4.7
Figure 3. Patient Z., 41 years old. Plaster model before odontopreparation of teeth 4.5 and 4.7

На основании полученных данных анализа выбирался оптимальный вариант формы и относительного расположения опорных поверхностей. Наиболее благоприятной нагрузкой для функционирования ортопедической конструкции у пациента З. являлся диапазон 14,5–24,3 МПа (рис. 7, А). Проводился расчёт распределения нагрузок на опорные зубы 4.5–4.7 пациента З. (рис. 7, В).

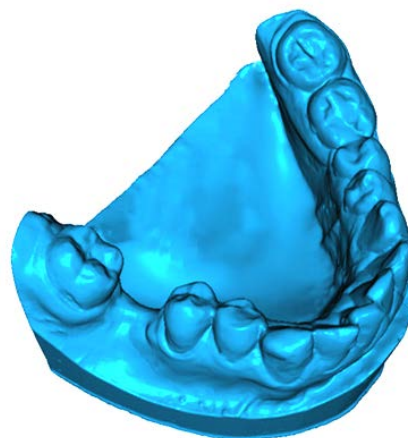


Рисунок 4. Пациент З., 41 год. Параметрическая модель нижней челюсти в STL формате
Figure 4. Patient Z., 41 years old. Parametric model of the mandible in STL format

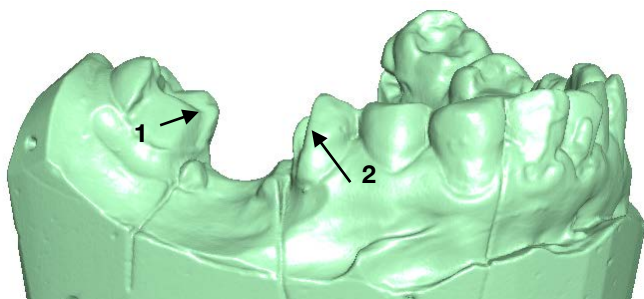


Рисунок 5. Пациент П., 41 год. Твёрдотельная параметрическая 3D модель нижней челюсти: 1 – планируемый объём сошлифовывания зуба 4.5; 2 – планируемый объём сошлифовывания зуба 4.7
Figure 5. Patient P., 41 years old. Solid parametric 3D model of the mandible: 1 – Planned volume of tooth 4.5 exfoliation; 2 – planned volume of tooth 4.7 exfoliation

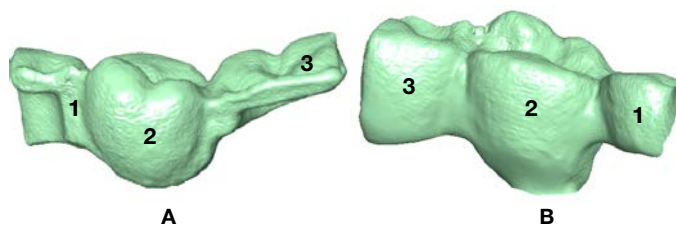


Рисунок 6. Пациент З., 41 год. Твёрдотельная параметрическая 3D модель трёхэлементного мостовидного протеза: А – язычная поверхность протеза; В – щёчная поверхность протеза: 1 – мезиальный опорный элемент протеза; 2 – промежуточная часть протеза; 3 – дистальный опорный элемент протеза
Figure 6. Patient Z., 41 years old. Solid parametric 3D model of a three-element bridge: А – lingual surface of the denture; В – cheek surface of the denture: 1 – mesial support element of the denture; 2 – intermediate part of the denture; 3 – distal support element of the denture

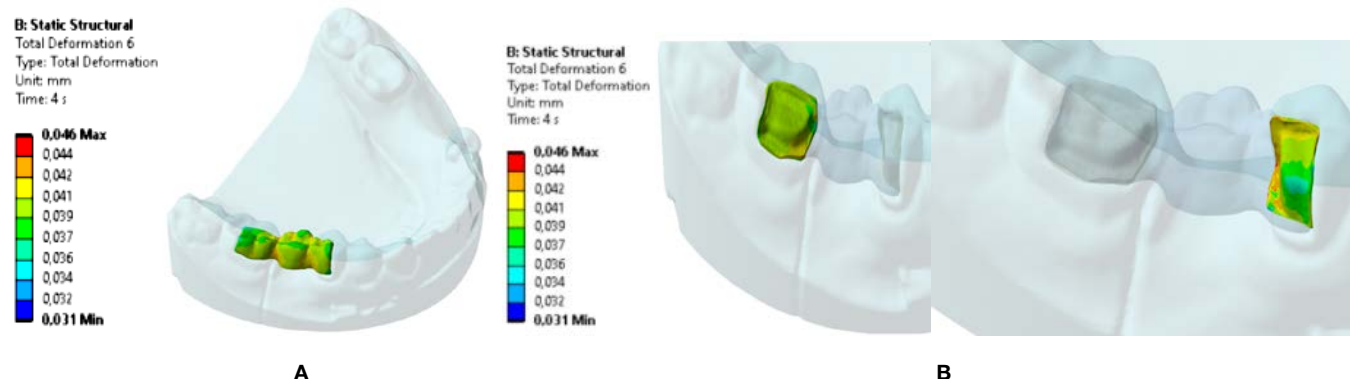


Рисунок 7. Пациент З., 41 год. Динамика напряжённо-деформированных состояний: А – мостовидного протеза авторской конструкции; В – опорных зубов 4.5–4.7
Figure 7. Patient Z., 41 years old. Dynamics of stress-strain states: А – of the prosthetic bridge of the author's design; В – of supporting teeth 4.5–4.7

До начала протезирования также проводился дальнейший расчёт прочности цементной фиксации авторского мостовидного протеза (рис. 8). После проведения анализа полученных результатов можно заключить, что разрушение цементного слоя происходило в диапазоне 40,1–46,4 МПа.

Полученные данные послужили основой для формирования оптимально допустимой геометрии культей опорных зубов под авторскую мостовидную конструкцию. Также полученные данные явились основой для изготовления мостовидного протеза в CAD/CAM системе.

Было проведено сошлифовывание апроксимальных поверхностей коронковых частей 4.5 и 4.7 зубов для припасовки ортопедической конструкции в виде мостовидного протеза (рис. 9).

Методом фрезеровки изготавливали каркас авторского мостовидного протеза (рис. 10).

После припасовки ортопедической конструкции в полости рта проводили её цементировку (рис. 11).

После установки авторского мостовидного протеза наблюдение проводилось в течение трёхлетнего периода. Показатели периотестметрии исследуемых зубов 4.5 и 4.7 пациента составляли 14,1 и 17,2 соответственно, показатели КЛКТ составляли в среднем 226,3 НУ.

При электроодонтодиагностике значения у зубов 4.5 и 4.7 составляли 18 мкА и 15 мкА соответственно, что свидетельствует об отсутствии патологических изменений пульпы зубов.

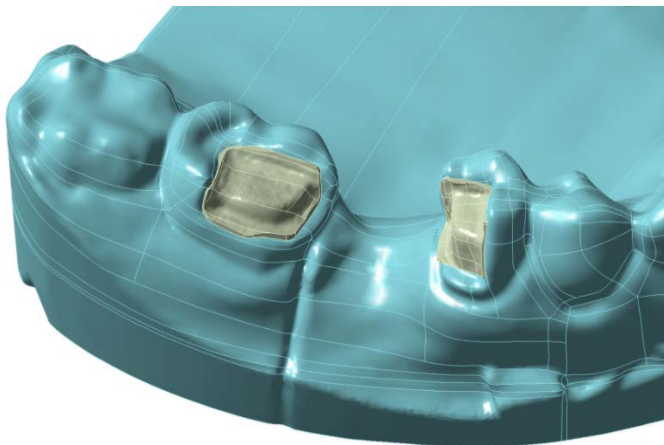


Рисунок 8. Пациент З., 41 год. Расчёт устойчивости цемента при использовании авторской мостовидной конструкции

Figure 8. Patient Z., 41 years old. Calculation of cement stability when using the author's bridge design



Рисунок 9. Пациент З., 41 год. Состояние после проведённого одонтопрепарирования зубов 4.5 и 4.7

Figure 9. Patient Z., 41 years old. Condition after odontopreparation of teeth 4.5 and 4.7



Рисунок 10. Пациент З., 41 год. Авторский мостовидный протез до фиксации в полости рта

Figure 10. Patient Z., 41 years old. Author's bridge before fixation in the oral cavity



Рисунок 11. Пациент З., 41 год. Мостовидный протез авторской конструкции установлен в полости рта

Figure 11. Patient Z., 41 years old. The author's bridge is fitted in the oral cavity

При проведении лабораторной параллелометрии выявлена дивергенция зубов: 4.5 – 20°5', 4.7 – 22°1'.

При анализе микробиологической картины полости рта у пациента 3. в конце трёхлетнего периода наблюдения выявилось, что преобладающими микроорганизмами являлся тип *Streptococcus*, реже встречались *Enterobacteriaceae* и представители *Neisseria*. Колониеобразующих организмов типа *Str. Mutans*, *Str. Salivarius*, *Str. Sauguis* выявлено не было. Высеянные колониеобразующие единицы не явились основой к образованию пародонтологических проблем на протяжении трёхлетнего наблюдения при эксплуатации мостовидного протеза.

Индекс разрушения окклюзионной поверхности зуба под ортопедическую конструкцию составил у зуба 4.5 – 31,19 %, у зуба 4.7 – 26,46 %, что не являлось основой к депульпированию зубов. Средний объём сошлифованных

тканей на опорных зубах на каждую опорную часть составил 2,75 мм³. Данное значение не является показателем к классическому протезированию с опорой на безметалло-керамические коронки, в связи с чем автором был применён органосохраняющий трёхэлементный мостовидный протез.

Заключение

По истечении трёх лет наблюдения при использовании авторской ортопедической конструкции таких осложнений, как пульпит и периодонтит, отмечено не было. Расцементировка протеза за три года эксплуатации не наступила.

Приведённый клинический пример может способствовать внедрению предложенной автором методики одонтопрепарирования и устройства мостовидного протеза в широкую клиническую практику.

Литература [References]

- 1 Иорданишвили А.К. Клиническая ортопедическая стоматология. М.: МЕДпрессинформ. 2007:248. [Iordanishvili A.K. Clinical orthopedic dentistry. Moscow: MEDpressinform. 2007:248. (In Russ)].
- 2 Иващенко А.В., Кондрашин Д.В., Лайва О.В., Ротин Н.Е. Сравнительный анализ апроксимальных поверхностей зубов, получаемых после одонтопрепарирования по методике д-ра Петера Мешке (г. Вупперталь Германия) и использования устройства контроля и коррекции угловых отклонений стоматологического инструмента. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;20(2):94–97. [Ivashchenko A.V., Kondrashin D.V., Laiva O.V., Rotin N.E. Comparative analysis of the proximal surfaces of teeth obtained after odontopreparation according to the method of Dr. Peter Meschke (Wuppertal, Germany) and the use of a device for monitoring and correcting angular deviations of a dental instrument. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2014;20(2):94–97. (In Russ)].
- 3 Арутюнов С.Д., Лебеденко И.Ю. Одонтопрепарирование под ортопедические конструкции зубных протезов. М. 2007: 80. [Arutyunov S.D., Lebedenko I.Yu. Odontopreparation for orthopedic designs of dentures. Moscow. 2007:80. (In Russ)].
- 4 Копейкин В.Н., Миргазизов М.З., Малый А.Ю. Ошибки в ортопедической стоматологии. Профессиональные и медико-правовые аспекты. М.: Медицина. 2002:24. [Kopeikin V.N., Mirgazizov M.Z., Maly A.Yu. Errors in orthopedic dentistry. Professional and medical-legal aspects. M.: Medicine. 2002:24. (In Russ)].

Авторская справка

Буенцов Игорь Олегович

Ординатор кафедры ортопедической стоматологии.
bubiksport@gmail.com

Вклад автора: планирование исследования, постановка клинических задач.

Нестеров Александр Михайлович

Д-р мед. наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии.
stoma2001@rambler.ru

Вклад автора: анализ полученных результатов, подготовка выводов.

Author's reference

Igor O. Buentsov

Resident of the Department of Orthopedic Dentistry.
bubiksport@gmail.com

Author's contribution: planning the study, setting clinical objectives.

Alexander M. Nesterov

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Orthopedic Dentistry.
stoma2001@rambler.ru

Author's contribution: analyzing the results obtained, drawing conclusions.

Правила для авторов

Все материалы направляются в редакцию журнала строго через форму на сайте <http://vestnik.reaviz.ru>. Редакция не рассматривает материалы, полученные другим путём. Присланные в редакцию статьи должны быть оригинальными. Статьи могут быть представлены только на русском или английском языках. Редакция не принимает статьи, готовящиеся к публикации или уже опубликованные в других изданиях. Статьи и другие материалы должны быть написаны на литературном языке без орфографических и стилистических ошибок, тщательно отредактированы, соответствовать научному стилю речи и научной терминологии, не требовать дополнительного редактирования, либо нуждаться в минимальной правке. Все специальные термины, включая термины на латинском языке, должны точно соответствовать международным номенклатурам терминов: Terminologia Anatomica (ТА), Terminologia Histologica (ТН) и Terminologia Embryologica (ТЕ), Международной классификации болезней 10-го пересмотра и другим международным терминологическим стандартам биомедицинских наук. Названия растений должны быть приведены в соответствии с Международной номенклатурой водорослей, грибов и растений (Мельбурн – Кодексом, 2011 г.) Международной ассоциации по таксономии растений; названия животных – в соответствии с Международным кодексом зоологической номенклатуры (IV издание, 2000 г.) Международной комиссии по зоологической номенклатуре; названия химических веществ и реактивов – в соответствии с номенклатурой Chemical Abstracts Service Registry Number (CASRN) и (или) Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) и т.д. Не допускается использование в статьях терминов «больной» (ед. ч.), «больные» (мн. ч.), рекомендуются термины «пациент» (ед. ч.) и «пациенты» (мн. ч.).

РУКОПИСЬ

Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в одном из следующих форматов: *.odt, *.doc, *.docx, *.rtf.

Объем полного текста рукописи, в том числе таблицы и список литературы, для оригинальных исследований не должен превышать 25 000 знаков, для лекций и обзоров – 60 000. В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна быть следующей.

РУССКОЯЗЫЧНАЯ АННОТАЦИЯ

Название статьи. Должно быть информативным и достаточно кратким (аббревиатуры не допускаются).

Авторы статьи. При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов (А.В. Иванов, В.Г. Петров, Д.Е. Сидоров). В случае, если в авторском списке представлено более одного имени, обязательно указание вклада

(процент и описание) в данную работу каждого из авторов. Если авторство приписывают группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов (например: разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи), фамилии располагаются в порядке уменьшения размера вклада соавторов. Для ответственного за связь с редакцией автора указывается контактная информация (почтовый и электронный адреса и доступный номер телефона, место работы, должность, научная степень и звание). Для всех авторов статьи следует привести идентификатор ORCID (например, <https://orcid.org/0000000207461884>), а также место работы, должность, научную степень и звание.

Название учреждения. Необходимо привести полное официальное название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов. Фамилии первого автора должно соответствовать названию учреждения, упоминаемого также первым.

Резюме статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Текст резюме не должен содержать аббревиатур и сокращений, за исключением единиц измерения.

Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова – от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны по значению и количеству соответствовать друг другу на русском и английском языках.

АНГЛОЯЗЫЧНАЯ АННОТАЦИЯ

Article title. Англоязычное название при соблюдении правил английского языка по смыслу должно полностью соответствовать русскоязычному.

Author names. ФИО необходимо писать так же, как в ранее опубликованных зарубежных работах. Авторам, публикующимся впервые, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

Affiliation. Необходимо указывать официальное англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной.

Key words. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

ПОЛНЫЙ ТЕКСТ (на русском, английском или обоих языках), подписанный всеми соавторами, должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинального исследования, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материал и методы, результаты, обсуждение (дискуссия), заключение, выводы.

Цель исследования – отражает необходимость решения актуального вопроса, вытекающую из содержания введения.

Задачи – последовательное представление этапов клинических, лабораторных и экспериментальных исследований, необходимых для достижения цели.

Введение. Раздел раскрывает актуальность исследования на основании литературных данных, освещает состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации. В конце введения формулируется его цель (см. выше).

Материал и методы. Раздел посвящен информации о включенных в исследование пациентах (приводятся количественные и качественные характеристики больных/обследованных) или экспериментальных животных/устройствах, дизайне исследования, использованных клинических, лабораторных, инструментальных, экспериментальных и прочих методиках, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и лекарств в скобках указываются фирма и страна-производитель. В журнале используются международные непатентованные названия (МНН) лекарств и препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Результаты – основная часть рукописи. Результаты следует излагать в тексте в логической последовательности, они также могут быть представлены в виде таблиц и иллюстраций. Не допускается дублирование результатов: в тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать или комментировать только наиболее важные из них; в рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией представляются на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Используемые сокращения, кроме общепотребительных, должны быть обязательно расшифрованы и вынесены в список, размещаемый в начале статьи.

Обозначения химических элементов и соединений, кроме случаев, когда в написании химических формул имеется обязательная необходимость, приводятся в тексте словесно.

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью – род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*).

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*), а продукты, кодируемые соответствующими генетическими элементами – прописными прямыми буквами (TET).

Обсуждение. Раздел включает в себя интерпретацию результатов и их значимости со ссылкой на ранее опубликованные собственные и работы других авторов. Содержание раздела должно быть четким и кратким. Необходимо выделить новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». Необходимо отметить пределы компетенции исследования и его практическую значимость. В обсуждении можно включить гипотезы и обоснованные рекомендации.

Заключение. В разделе в тезисном плане подводятся итоги проведенного исследования, основанные на проанализированных данных, и выделяются вопросы, требующие дальнейшего решения.

Выводы. Последовательно, с использованием собственных данных, полученных в ходе исследования, отражают результаты решения поставленных задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с правилами оформления приставных списков литературы, разработанными в соответствии с рекомендациями PubMed и Scopus (стандарт U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.292005 [R2010]). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке публикационных показателей ее авторов и организаций, где они работают.

В библиографии (приставном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

В библиографическом описании каждого источника недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных PubMed. Если журнал не индексируется в PubMed, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать не следует.

В список цитированной литературы рекомендуется включать работы, опубликованные в течение последних пяти лет.

Не допускаются: ссылки на неопубликованные работы, диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д. Ссылки на тезисы докладов конференций, конгрессов, съездов, законы и т.п. могут быть включены в список литературы **только в том случае**, если они доступны и обнаруживаются поисковиками в Интернете – при этом указывается URL и дата обращения.

Ссылки на работы многолетней давности (исключение – редкие высокоинформативные работы), как и на учебники, пособия использовать категорически не рекомендуется.

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др. (et al.)». Ссылки на иностранные источники должны содержать электронный адрес размещения (PMID) и цифровой идентификатор объекта (DOI), которые определяются на сайтах (<http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>) и (<http://www.crossref.org/guestquery/>) соответственно. Просим обратить внимание на единственно правильное оформление ссылки DOI: Пример. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.4.1>

После ссылки DOI и URL (<http>) точка не ставится!

Все источники (**название** монографии, сборника, журнала) в списке литературы **выделяются курсивом**.

Для обеспечения понимания списка литературы иностранными читателями, а также для обеспечения учета цитирования источников в международных базах данных, необходимо предоставить информация о переводе основных элементов библиографической записи на английский язык. В связи с тем, что английское название для статьи, изначально опубликованной на русском языке, не является основным, оно приводится в квадратных скобках после описания на русском языке. В конце библиографического описания на английском языке в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (In Russ).

Пример:

Семеняго С.А., Жданович В.Н. Анатомические особенности венозного русла голени (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;3(41):53–56. [Semenyago S.A., Zhdanovich V.N. Anatomical features of the leg venous bed (literature review). *Health and ecology problems*. 2014;3(41):53–56. (in Russ)].

Информация о конфликте интересов. Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовки. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Однако выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи. Декларировать конфликт интересов удобно в специальной электронной форме, разработанной ICMJE www.icmje.org/conflict-of-interest/

Информация о спонсорстве. Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Благодарности. Авторы могут выразить благодарности лицам и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны со-

ответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo и т.д.). Пояснительные примечания при необходимости приводятся под таблицей. Сокращения должны быть перечислены в сноске также под таблицей в алфавитном порядке.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации в растровом и векторном форматах) должны быть контрастными и четкими. Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ниже приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть более 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подписуточную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. Векторные иллюстрации должны быть экспортированы в формат *.svg или *.eps.

В подписях к микрофотографиям указывается увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала. Ссылки на иллюстрации в тексте обязательны.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы, являющейся проспективным исследованием, необходимо указать, подписывали ли участники исследования (волонтеры) информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). В ином случае исследование должно удовлетворять принципам Хельсинкской декларации.

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо (направление в печать, заключение экспертной комиссии или аналогичные им документы) с места работы автора, заверенные печатями и руководителем организации и другими уполномоченными лицами, а также последняя страница текста статьи с подписями всех соавторов и сопроводительное письмо от ответственного автора свободного образца. Кроме того, здесь же приводится информация о том, что рукопись не находится на рассмотрении в другом издании, не была ранее опубликована и содержит полное раскрытие конфликта интересов (если конфликты интересов нет, то пишется «Конфликт интересов не заявляется»). В случае, если рукопись является частью диссертационной работы, то необходимо указать предположительные сроки защиты.

Порядок отзыва (ретрагирования) статьи от публикации

1. Данный документ подготовлен на основе «Правил отзыва (ретрагирования) статьи от публикации» Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ) и описывает порядок устранения нарушений в опубликованных Издательством научных материалах.

2. Отзыв текста от публикации (ретракция) – механизм исправления опубликованной научной информации и оповещения читателей о том, что публикация содержит серьезные недостатки, ошибочные данные, которым нельзя доверять, о случаях дублирующих публикаций (когда авторы представляют одни и те же данные в нескольких публикациях), плагиата и сокрытия конфликтов интересов, которые могли повлиять на интерпретацию данных или рекомендации об их использовании.

3. Основания для отзыва статьи: обнаружение плагиата в публикации, дублирование статьи в нескольких изданиях, обнаружение в работе фальсификаций или фабрикаций (например, подтасовки экспериментальных данных), обнаружение в работе серьезных ошибок (например, неправильной интерпретации результатов), что ставит под сомнение ее научную ценность, некорректный состав авторов (отсутствует тот, кто достоин быть автором; включены лица, не отвечающие критериям авторства), скрыт конфликт интересов (и иные нарушения публикационной этики), перепубликация статьи без согласия автора.

4. Издательство осуществляет ретракцию по официальному обращению автора/коллектива авторов статьи, мотивированно объяснившего причину своего решения, а также по решению редакции журнала на основании собственной экспертизы или поступившей в редакцию информации.

5. Редакция в обязательном порядке информирует автора (ведущего автора в случае коллективного авторства) о ретракции статьи и обосновывает ее причины. Если автор/авторский коллектив игнорирует сообщения, редакция информирует об этом Совет по этике научных публикаций АНРИ.

6. Статья и описание статьи остаются на интернет-сайте журнала в составе соответствующего выпуска, но на электронную версию текста наносится надпись ОТОЗВАНА/RETRACTED и дата ретракции, эта же помета ставится при статье в оглавлении выпуска. В комментарии к

статье указывается причина ретракции (в случае обнаружения плагиата – с указанием на источники заимствования). Механическое удаление статьи из электронной версии журнала и из архива не происходит, тексты отозванных статей остаются там, где они были ранее, с соответствующей пометой.

7. Информация об отозванных статьях передается в Совет по этике научных публикаций АНРИ (для внесения информации в единую базу ретрагированных статей) и в НЭБ (elibrary.ru) (информация о статье и полный текст остаются на elibrary.ru, но дополняются информацией о ретракции. Отозванные статьи и ссылки из них исключаются из РИНЦ и не участвуют при расчете показателей).

8. Оплата за сопутствующие расходы по публикации ретрагированных статей не возвращается.

Авторские права. Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу.

Приватность. Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье
Учредитель: Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»
Главный редактор: академик РАН, д-р мед. наук, профессор Владимир Николаевич Шабалин

Номер 5 (65) 2023, дата выхода в печать 31.10.2023.
Подписной индекс 29154 в объединённом каталоге «Пресса России». Цена свободная.

Адрес издателя и редакции: 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227. Телефон/факс: (846) 333-54-51
Сайт: <http://vestnik.reaviz.ru> Электронная почта: vestnik@reaviz.ru

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций 13 июля 2011 г., свидетельство о регистрации ПИ No ФС77-45784.

Подписано в печать 31.10.2023 г. Формат 60х90 1/8. Гарнитуры Helvetica, Oranienbaum.
Шрифт заголовка DXRussian 1812, © Дмитрий Хорошкин
Бумага офсетная. Печать оперативная. Усл. печ. л. 21,25. Тираж 1000 экз. Заказ 10311.

Отпечатано в типографии ИП И.А. Гапонова.
443099, г. Самара, ул. М. Горького, 117/57. Тел. (846) 271-16-56.

© Медицинский университет «Реавиз», 2023

Частное учреждение
образовательная организация высшего образования
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «РЕАВИЗ»



**ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ
СРЕДНЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ
ФАКУЛЬТЕТ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

г. Самара
ул. Чкалова, д. 100
e-mail: mail@reaviz.ru
reaviz.ru

г. Москва
ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2
ул. Профсоюзная, 27, к. 2
e-mail: msk@reaviz.ru
mos.reaviz.ru

г. Санкт-Петербург
ул. Калинина, д. 8, лит. А
e-mail: spb@reaviz.ru
spbreaviz.ru

г. Саратов
ул. Верхний рынок, корпус 10
e-mail: saratov@reaviz.ru
sar.reaviz.ru

8-800-600-24-00

ISSN 2226-762X



9 772226 762000 >