



ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

JOURNAL OF VOLGOGRAD
STATE MEDICAL UNIVERSITY

16+

2024

2



ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ QUARTERLY SCIENTIFIC JOURNAL

Том 21, № 2

АПРЕЛЬ-ИЮНЬ

2024

JOURNAL OF VOLGOGRAD STATE MEDICAL UNIVERSITY

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

Петров Владимир Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)

Заместитель главного редактора

Стаценко Михаил Евгеньевич – д.м.н., профессор (Волгоград)

Научный редактор

Сиротенко Виктор Сергеевич (sirotenko.viktor@yandex.ru) – к.фарм.н., доцент (Волгоград)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бакулин Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Балалин Сергей Викторович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Батурин Владимир Александрович – д.м.н., профессор (Ставрополь)
Батушин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
Бебуришвили Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Вейсгейм Людмила Дмитриевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Воробьев Александр Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Глыбочко Петр Витальевич – академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Гндоян Ирина Асатуровна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Ермилов Виктор Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Жаркин Николай Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Затолюкина Мария Алексеевна – д.м.н., профессор (Курск)
Иежица Игорь Николаевич – д.б.н., профессор (Малайзия)
Каплунов Олег Анатольевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Клаучек Сергей Всеволодович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Котельников Геннадий Петрович – академик РАН, д.м.н., профессор (Самара)
Краюшкин Александр Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Лапкин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор (Рязань)
Маланин Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Мандриков Виктор Борисович – д.п.н., профессор (Волгоград)
Маскин Сергей Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Михальченко Валерий Федорович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Михин Вадим Петрович – д.м.н., профессор (Курск)
Николенко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор (Москва)
Островский Олег Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Перепелкин Андрей Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Перлин Дмитрий Владиславович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Полянцева Александр Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Самусев Рудольф Павлович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Селихова Марина Сергеевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Смирнов Алексей Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Спасов Александр Алексеевич – академик РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)
Ткаченко Людмила Владимировна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Туманов Владимир Павлович – д.м.н., профессор (Москва)
Тюренков Иван Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)
Умрюхин Алексей Евгеньевич – д.м.н., профессор (Москва)
Фоменко Ирина Валерьевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Шемонаев Виктор Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Абенаволи Людовико – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Аквила Изабелла – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Паскаль Виола – кафедра экспериментальной и клинической медицины, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Сакко Маттео Антонио – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Chief editor

Vladimir I. Petrov – academician RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)

Deputy chief editor

Mikhail E. Statsenko – MD, PhD, professor (Volgograd)

Science editor

Victor S. Sirotenko (sirotenko.viktor@yandex.ru) – PhD, associate professor (Volgograd)

EDITORIAL BOARD

Vladimir S. Bakulin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey V. Balalin – MD, PhD (Volgograd)
Vladimir A. Baturin – MD, PhD, professor (Stavropol)
Mikhail M. Batyushin – MD, PhD, professor (Rostov-on-Don)
Andrey G. Beburishvili – MD, PhD, professor (Volgograd)
Lyudmila D. Veisheim – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Vorobiev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Petr V. Glybochko – academician RAS, MD, PhD, professor (Moscow)
Irina A. Gndoyan – MD, PhD, professor (Volgograd)
Victor V. Ermilov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Nikolay A. Zharkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Maria A. Zatolokina – MD, PhD, professor (Kursk)
Igor N. Iezhitsa – MD, PhD, professor (Malaysia)
Oleg A. Kaplunov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey V. Klauček – MD, professor (Volgograd)
Gennady P. Kotelnikov – academician RAS, MD, PhD, professor (Samara)
Alexander I. Kraushkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Mikhail M. Lapkin – MD, PhD, professor (Ryazan)
Dmitriy A. Malanin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Victor B. Mandrikov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey S. Maskin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Valeriy F. Mikhachenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vadim P. Mikhin – MD, PhD, professor (Kursk)
Vladimir N. Nikolenko – MD, PhD, professor (Moscow)
Oleg V. Ostrovskiy – MD, PhD, professor (Volgograd)
Andrey I. Perepelkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Dmitriy V. Perlin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Polyantsev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Rudolf P. Samusev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Marina S. Selikhova – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexey V. Smirnov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Spasov – academician RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)
Lyudmila V. Tkachenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vladimir P. Tumanov – MD, PhD, professor (Moscow)
Ivan N. Tyurenkov – corresponding member RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexey E. Umryukhin – MD, PhD, professor (Moscow)
Irina V. Fomenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Viktor I. Shemonaev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Abenavoli Ludovico – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Aquila Isabella – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Pasquale Viola – Department of Experimental and Clinical Medicine, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Sacco Matteo Antonio – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)



Издательство
ВолГМУ
Волгоград
2024

ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Второй номер 2024 года журнала «Вестник ВолгГМУ» посвящен актуальным вопросам фундаментальной и клинической медицины, а также оригинальным экспериментальным исследованиям.

Открывает номер лекция, посвященная сравнению вакуум-ассистированной лапароскопии и других вариантов многоэтапного хирургического лечения ургентной абдоминальной патологии и травм живота.

В первой обзорной статье анализируются исследования по применению различных стратегий переливания крови. В клинической практике четко прослеживается тенденция к использованию рестриктивной трансфузионной стратегии. Меньшая часть исследований показала преимущества либеральной тактики гемотрансфузий. В большинстве работ отмечено, что решение вопроса о гемотрансфузии должно основываться на комплексной оценке состояния больного. Разработка новых кровосберегающих технологий позволит улучшить качество оказания хирургической помощи и повысить безопасность для больного.

Второй обзор литературы посвящен анемии хронических заболеваний, которая занимает второе по распространенности место в мире после железодефицитной анемии и является тем фактором, который усугубляет течение основного заболевания и увеличивает смертность. Помимо лечения основного заболевания, в терапии данного патологического состояния применяются препараты железа, эритропоэтин и гемотрансфузии. Разработка методов лечения, контролирующих уровень гепсидина, является перспективным направлением в современной медицине.

В третьей обзорной статье приводятся обобщенные литературные данные о лечении гиперактивного мочевого пузыря. Рассматриваются основные методы лечения: применение М-холинолитиков, биологическая обратная связь, внутривезикулярные методики. Отдельное внимание уделено инвазивным методам лечения.

Четвертая обзорная статья охватывает проблему антибактериальной фармакотерапии осложненных интраабдоминальных инфекций. Современные защищенные цефалоспорины и карбапенемы, а также эравацилин представляются ценными инструментами в лечении хирургической интраабдоминальной инфекции, вызванной, в частности, резистентной микрофлорой.

В рубрике «В помощь практическому врачу» приводится анализ эпидемиологической обстановки по природно-очаговым инфекциям в Волгоградской области. Приведен критический обзор современного состояния проблемы протезирования клапанов сердца, оценка альтернативных методов протезирования. Описан клинический случай ТЭЛА у молодой пациентки, принимающей КОК. Представлены данные исследований по изменению уровня оментина при хронических воспалительных ревматических заболеваниях, а также его влияние на риск развития и течение кардиоваскулярных осложнений.

Оригинальные статьи в этом номере предоставлены авторами из различных городов России: Архангельска, Астрахани, Белгорода, Владивостока, Волгограда, Донецка, Кемерово, Костромы, Купина, Курска, Луганска, Махачкалы, Москвы, Орла, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Саратова, Ставрополя, Тольятти, Тюмени, Ярославля.

Редакционная коллегия благодарит авторов за предоставленные результаты своих научных исследований, желает всем авторам и читателям крепкого здоровья и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество!!!

Искренне ваш
академик РАН



В. И. Петров



Предпосылки использования в реальной клинической практике результатов систематического обзора и метаанализа по сравнению с вакуум-ассистированной лапаростомией и другими вариантами многоэтапного хирургического лечения ургентной абдоминальной патологии и травм живота

С.С. Маскин ✉, **В.В. Александров**, **Т.В. Дербенцева**, **В.В. Матюхин**,
А. Рашид, **С.М. Сигаев**, **Д.С. Бирюлев**

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Введение. Многоэтапное хирургическое лечение осложненной ургентной абдоминальной патологии применяется в тяжелых клинических ситуациях. Выполнен и опубликован систематический обзор (СО) и мета-анализ (МА) по сравнению с вакуум-ассистированной лапаростомией (VAC-ЛС) и иными вариантами многоэтапного хирургического лечения. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) и МА невозможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики (РКП). **Цель:** оценить предпосылки использования в РКП результатов СО и МА. **Материалы и методы.** За основу взяты результаты проведенного нами вторичного научного исследования из 11 135 публикаций за 2007–2022 гг., прошедших скрининг, 33 включены в СО и 12 в МА. Проведено сравнение результатов МА и данных РКП клиники госпитальной хирургии ВолГМУ. **Результаты.** VAC-ЛС обладает некоторыми преимуществами перед другими методами лечения, определяя предпосылки для применения в РКП. **Выводы.** Результаты выполненного нами СО и МА имеют обоснованные предпосылки для использования в РКП.

Ключевые слова: перитонит, абдоминальный сепсис, травмы живота, синдром интраабдоминальной гипертензии, абдоминальный компартмент-синдром, вакуум-ассистированная лапаростомия, лапаростомия, вакуумная терапия, «открытый живот», релапаротомия «по требованию», программированная релапаротомия, систематический обзор, мета-анализ

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств государственного научного гранта Волгоградской области «Эффективность и безопасность технологии NPWT при лечении пациентов с абдоминальным сепсисом» на основании постановления Администрации Волгоградской области от 26.07.2019 № 365-п «О порядке предоставления государственных научных грантов Волгоградской области и приказа комитета экономической политики и развития Волгоградской области» от 30.11.2022 №135.

Original article

Background of use in real clinical practice of the results of a systematic review and meta-analysis by comparison vacuum-assisted laparostomy and other options of multi-stage surgical treatment of urgent abdominal pathology and abdominal injuries

S.S. Maskin ✉, **V.V. Aleksandrov**, **T.V. Derbentseva**, **V.V. Matyukhin**,
A. Rachid, **S.M. Sigaev**, **D.S. Biriulev**

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Background: Multi-stage surgical treatment of patients with complicated urgent abdominal pathology is used in the most severe clinical situations. We have performed and published a systematic review (SR) and meta-analysis (MA) comparing vacuum-assisted laparostomy (VAC-LS) and other options for multi-stage surgical treatment. However, the results of randomized clinical trials (RCTs) and MA are often impossible to reproduce in real world-data (RWD). **The aim:** Evaluate the prerequisites for using the results of SR, MA in the RWD. **Materials and methods:** Based on the results of our secondary research study from 11 135 screened publications from 2007 to 2022, of which 33 are included in SR and 12 in MA. The results of MA and the data of the RWD of the hospital surgery clinic of the Volg State Medical University were compared. **Results:** VAC-LS has some advantages over other treatments, setting the stage for use in RWD. **Conclusions:** The results of the SR and MA performed by us have reasonable prerequisites for use in the RWD.

Keywords: peritonitis, abdominal sepsis, abdominal injuries, abdominal compartment syndrome, vacuum-assisted laparostomy, laparostomy, vacuum therapy, open abdomen, «on demand» relaparotomy, planned relaparotomy, systematic reviews, meta-analysis

Funding: The study was financially supported by the state scientific grant of the Volgograd region "Efficiency and safety of NPWT technology in the treatment of patients with abdominal sepsis" on the basis of the Decree of the Administration of the Volgograd region dated July 26, 2019 No. 365-p "On the procedure for providing state scientific grants of the Volgograd region and Order of the Committee for Economic Policy and Development of the Volgograd Region" dated November 30, 2022 No. 135.

Лечение абдоминальных гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений является актуальной проблемой хирургии. Определяется тенденция роста частоты инфицированных форм панкреонекроза, перфорации желудочно-кишечного тракта, травм живота (ТЖ), осложненных распространенным перитонитом (РП), при отсутствии снижения летальности, составляющей 19–70 % при развитии септического шока [1, 2, 3, 4, 5, 6].

При наличии у крайне тяжелых и гемодинамически нестабильных пациентов РП, абдоминального сепсиса (АС) и компартмент-синдрома (КС) применяется многоэтапное хирургическое лечение после первичной лапаротомии в рамках стратегий source control – «контроль источника перитонита» и damage control – «контроль повреждений» [1, 3, 4, 7, 8, 9, 10]: релапаротомии (РЛТ) «по требованию» (экстренные) (ЭРЛТ), программированные РЛТ (плановые) (ПРЛТ), различные варианты лапаростомии (ЛС).

Своевременно выполненная при отрицательной динамике после операции ЭРЛТ – эффективная мера ликвидации перманентного или повторного инфицирования брюшной полости [1, 9, 11]. Неудовлетворительные результаты лечения при закрытом ведении брюшной полости обусловлены затруднениями своевременной диагностики послеоперационных внутрибрюшных осложнений, что приводит к запоздалым РЛТ [1, 3, 4, 7, 9]. Большинство интегральных шкал оценки тяжести РП и АС не эффективны для определения показаний к ЭРЛТ [2, 4, 12].

Плановая РЛТ применяется при невозможности устранения или отграничения источника гнойного или калового РП и полноценной санации брюшной полости у больного с септическим шоком, при синдроме интраабдоминальной гипертензии (СИАГ; син. абдоминальный компартмент-синдром (АКС) – abdominal compartment syndrome) и кишечной недостаточности, сомнении в жизнеспособности кишечника и необходимости выполнения отсроченного внутрибрюшного анастомоза [1, 2, 3, 7, 9]. Однако при РЛТ не удается избежать травматизации кишечника и осложнений: нагноение раны, эвентрации, кишечных свищей [2, 7, 10].

Временное закрытие живота возможно адгезивными мембранами, синтетическими и биологическими сетками [13], с вакуумной (VAC – vacuum-assisted closure) терапией с созданием отрицательного давления в брюшной полости и формированием ЛС методом NPWT (Negative Pressure Wound Therapy) [1, 7, 14], т. е. VAC-лапаростомы (VAC-ЛС) [2, 9, 15, 16].

Применение VAC-ЛС позволяет устранить СИАГ [1, 7], снизить риск АС при гнойном/каловом РП, летальность, длительность пребывания в стационаре, стоимость лечения [7, 9, 16, 17]. Однако NPWT в 5–20 % случаев приводит к ишемии стенки кишки, кровотечению, кишечным свищам [1, 2, 7, 9, 17].

В 2015 г. Международным обществом неотложной хирургии (World Society of Emergency Surgery – WSES) и Панамериканским обществом травматологов

(Panamerican Trauma Society – PTS) инициировано создание международного регистра по «открытому животу» (International Register of Open Abdomen – IROA) а в 2017 г. были опубликованы первые итоги международного исследования – методика VAC, по сравнению с другими видами ЛС, имеет самые низкие показатели летальности и осложнений [14, 15].

В публикации 2023 г. [15], мы отмечали, что: «... в современной печати есть большое количество исследований, сравнивающих различные варианты ЛС с вакуумной терапией между собой (более «свежие» публикации), ЭРЛТ и ПРЛТ (более «старые» публикации), но мало исследований, сравнивающих VAC-ЛС с различными вариантами РЛТ и ЛС без терапии отрицательным давлением, а ведь данные методы остаются актуальными, иногда и единственно возможными, в лечении ургентной абдоминальной патологии и повреждений живота, осложненных РП, АС, АКС».

Однако результаты РКИ и МА зачастую невозможно воспроизвести в условиях РКП (англ. real-world data; RWD) [18].

Мнение Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., 2016 [19]: «... Один из основных принципов доказательной медицины: результаты конкретного РКИ применимы только к таким же больным, которые участвовали в нем. Перенесение результатов РКИ на более широкую популяцию больных (то есть на больных, которые не включались в данное РКИ) является большой ошибкой ...» имеет под собой достаточно оснований.

Между тем национальные рекомендации, разрабатываемые профессиональными сообществами и рекомендуемые для практической деятельности специалистов, основаны преимущественно на результатах РКИ, СО и МА. Возникающее несоответствие с РКП требует оценки предпосылок для возможности применения результатов научных исследований, полученных на основе принципов доказательной медицины, в практическую работу.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить предпосылки использования в РКП результатов СО и МА по сравнительной оценке эффективности VAC-ЛС с различными вариантами РЛТ и ЛС без терапии отрицательным давлением при лечении ургентной абдоминальной патологии, осложненной РП, АС или АКС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн и условия проведения исследования. Систематический поиск литературы в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [20]. Произведен анализ нерандомизированных исследований с января 2007 г., а РКИ – без временных ограничений (по 6 августа 2022 г.) из электронных баз eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Science Direct, Google Scholar Search, Mendeley в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской

помощи» Минздрава России [21]. Критерии включения и исключения оригинальных исследований в метаанализ. Первичная стратегия поиска (без языковых ограничений): VAC-ЛС, ЛС, вакуумная терапия, терапия отрицательным давлением, «открытый живот», ЭРЛТ, ПРЛТ, СИАГ, АКС с исключением из запроса экспериментальных исследований, обзоров литературы, клинических рекомендаций, случаев из практики, некогортных исследований, неполнотекстовых статей/тезисов, рукописей, посвященных эндоскопической вакуумной терапии, вакуумной терапии иной локализации, вне брюшной полости или сравнивающих различные разновидности VAC-ЛС между собой. Дополнительно проведен поиск статей из списка литературы отобранных исследований на предмет не найденных при первоначальном поиске источников, проанализированы оглавления профильных журналов. Извлечение данных выполнялось тремя исследователями независимо друг от друга. Любые разногласия относительно выбора исследования разрешались путем консенсуса [15].

Методологическое качество нерандомизированных исследований оценивали по шкале Ньюкасл – Оттава [21, 22]. Интерпретация результатов оценки рисков систематических смещений: ≤ 5 баллов (из 9 возможных) – высокий риск систематических ошибок; 6–7 – средний; 8–9 – низкий [22]. Методологическое качество РКИ оценивали по критериям Кокрейновского сообщества [23] и по методике В. В. Омеляновского и др., 2019 [21].

Статистический анализ данных проведен используя Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США), для синтеза количественных данных использовали программное обеспечение PythonMeta (Китай).

Предположение об отсутствии различий в исходах лечения после VAC-ЛС и вариантов РЛТ и ЛС без терапии отрицательным давлением у пациентов с осложненными РП, АС или АКС ургентной абдоминальной патологией и повреждениями живота было основой нулевой гипотезы.

Статистическую гетерогенность оценивали с помощью индекса гетерогенности I². Статистическая достоверность полученных выводов подтверждалась определением 95%-го доверительного интервала (ДИ) (если уровень статистической значимости $p < 0,05$, то различия достоверны) [23].

В ретроспективных исследованиях для количественного представления влияния различных дихотомических параметров на исход изучаемого события определяли отношение шансов – ОШ (odds ratio – OR); относительный риск – ОР (relative risk, или risk ratio – RR) определяли в РКИ, проспективных и комбинированных исследованиях [23].

При МА счетов (количество повторных оперативных вмешательств) суммировали информацию о счетах изучаемого явления определением отношения счетов (rate ratios – RR) [23]. Анализ непрерывных данных (средняя продолжительность стационарного и оперативного лечения и т. д.) выполнялся с использованием информации о средних значениях, их среднеквадратического отклонения в каждой из групп сравнения и общем количестве пациентов в соответствующих группах сравнения [23].

Сводная статистика для непрерывных данных оценена по стандартизованной разности средних (standard mean difference – SMD) по индексу g Хеджеса (Hedges' g): $SMD \leq 0,40$; $0,40-0,70$; $\geq 0,70$ (величины эффекта) [23].

Качественная оценка систематической ошибки публикации проводилась с помощью воронкообразного графика. Асимметричность графика свидетельствовала о систематической ошибке публикации [23].

Этапы поиска доказательной базы на рисунке. В систематический обзор включено 33 исследования (РКИ – 1, проспективные – 5, комбинированные – 5, (про- и ретроспективное), проспективные когортные – 5, комбинированные когортные – 2, ретроспективные – 9, ретроспективные когортные исследования – 4, серия случаев – 1, описание клинических случаев – 5). Когортные исследования (12), включая 1 РКИ, включены в МА [15].

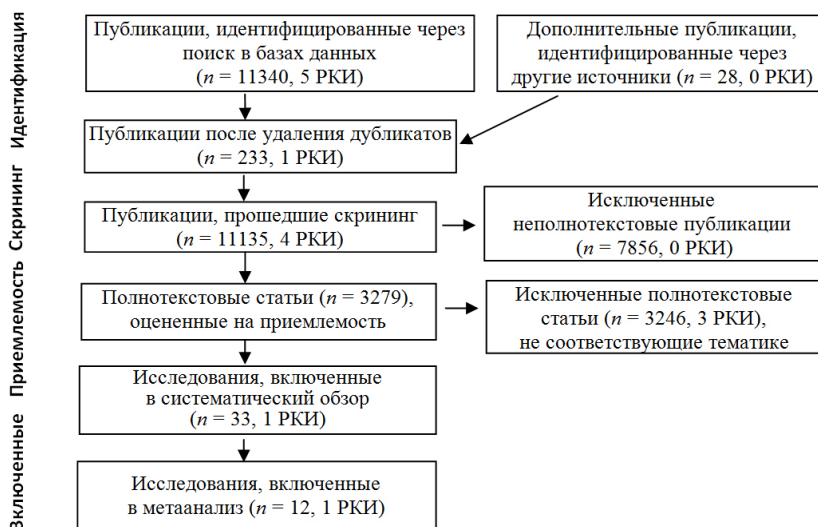


Рис. Этапы отбора доказательной базы (блок-схема PRISMA)

Предпосылки использования в РКП результатов СО и МА по сравнительной оценке эффективности VAC-ЛС с различными вариантами РЛТ и ЛС без терапии отрицательным давлением при лечении ургентной абдоминальной патологии и ТЖ, осложненных РП, АС или АКС, определяли путем оценки возможности их практического применения и результатов лечения данной патологии в клинике госпитальной хирургии ВолгГМУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный СО 33 опубликованных исследований показал эффективность VAC-ЛС при РП, АС и АКС по многим параметрам [15].

Результаты опубликованного нами в 2023 г. МА по сравнению VAC-ЛС с другими вариантами многоэтапного лечения [15] представлены в табл.

Результаты сравнения VAC-ЛС с другими вариантами многоэтапного лечения [5, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 24, 25, 26, 27, 28]

Сравниваемые с VAC-ЛС методы и параметры	По количеству необходимых повторных операций	По количеству пациентов с успешным закрытием брюшной полости	По средним срокам окончательного закрытия брюшной полости	По послеоперационным осложнениям	По средней продолжительности нахождения в ОРИТ	По средней продолжительности нахождения в стационаре	По послеоперационной летальности
РЛТ «по требованию»	ОР 1,91 (95%-й ДИ 0,54–6,77; I2 = 0% p = 0,319 [5, 11])	Нет данных [5, 11]	Нет данных [5, 11]	Нет данных [5, 11]	SMD – 0,06 (95%-й ДИ от –0,88 до 0,76; I2 = 92,26 %) p = 0,889 [5, 11]	SMD 0,10 (95%-й ДИ от –0,53 до 0,74; I2 = 87,32 %) p = 0,749 [5, 11]	ОР 0,37 (95%-й ДИ 0,12–1,19; I2 = 73,5 % p = 0,097 [5, 11])
РЛТ программированная	ОР 2,94 (95%-й ДИ 1,16–7,44; I2 = 0% p = 0,023 [16, 17])	Нет данных [16, 17, 26]	Нет данных [16, 17, 26]	Нет данных [16, 17, 26]	Нет данных [16, 17, 26]	Нет данных [16, 17, 26]	ОР 1,58 (95%-й ДИ 0,18–13,83; I2 = 55,68 % p = 0,681 [16, 17])
ЛС без вакуума	ОР 0,57 (95%-й ДИ 0,32–1,01; I2 = 0% p = 0,053 [10, 13, 24, 27, 28])	ОР 1,11 (95%-й ДИ 0,90–1,36; I2 = 67,37 % p = 0,333 [13, 14, 24, 28])	SMD – 0,17 (95%-й ДИ –0,43–0,09; I2 = 48,48 % p = 0,192 [13, 14, 24, 28])	ОР 0,53 (95%-й ДИ 0,13–2,12; I2 = 77,12% p = 0,371 [20,29,47,49]) ОР 0,55 (95%-й ДИ 0,20–1,52; I2 = 70,02 % p = 0,250 [13, 25])	SMD – 0,66 (95%-й ДИ от –0,96 до –0,35; I2 = 0 %) p = 0,000 [13, 14]	SMD – 0,74 (95%-й ДИ от –1,05 до –0,43; I2 = 0 %) p = 0,000 [13, 14]	ОР 0,72 (95%-й ДИ 0,56–0,93; I2 = 0 % p = 0,012 [10, 13, 14, 24, 25, 27] *)

Примечание: ОР – относительный риск; SMD – стандартизованная разность средних; ДИ – доверительный интервал; I² – индекс гетерогенности. * Модель фиксированных эффектов (все остальные – модель случайных эффектов).

В выполненном нами МА [15] установлено, что:
1) достоверных отличий между VAC-ЛС и ЭРЛТ по количеству необходимых повторных операций нет (p = 0,319). Уровень достоверности доказательств 2, уровень убедительности рекомендаций В (УДД 2, УУР В) по рекомендациям ФГБУ «ЦЭКММП» Минздрава России [31];

2) количество требуемых реопераций при ПРЛТ достоверно меньше, чем при VAC-ЛС (p = 0,023). УДД 2, УУР В;

3) достоверных отличий по количеству необходимых реопераций при вакуумной ЛС и ЛС без вакуума не получено (p = 0,053). УДД 2, УУР В;

4) достоверных отличий по количеству пациентов с успешным закрытием брюшной полости после VAC-ЛС или других вариантов ЛС без вакуума нет (p = 0,333). УДД 1, УУР С;

5) средние сроки окончательного закрытия брюшной полости после VAC-ЛС и вариантов ЛС без вакуума не отличаются (p = 0,192). УДД 2, УУР В;

6) достоверных отличий между VAC-ЛС и вариантами ЛС без вакуума по частоте наружных кишечных свищей нет ($p = 0,371$). УДД 2, УУР В;

7) достоверных различий между VAC-ЛС и вариантами ЛС без вакуума по частоте интраабдоминальных абсцессов нет ($p = 0,250$). УДД 2, УУР В;

8) средняя продолжительность нахождения в ОРИТ после VAC-ЛС и ПРЛТ достоверно не отличается ($p = 0,889$). УДД 2, УУР В;

9) средняя продолжительность лечения в ОРИТ после VAC-ЛС достоверно меньше, чем при ЛС без вакуума ($p = 0,000$). УДД 2, УУР В;

10) средняя продолжительность стационарного лечения после VAC-ЛС и ЭРЛТ достоверно не отличается ($p = 0,749$). УДД 2, УУР В.

11) средняя продолжительность стационарного лечения после VAC-ЛС достоверно меньше, чем при ЛС без вакуума ($p = 0,000$). УДД 2, УУР В;

12) послеоперационная летальность после VAC-ЛС не отличается достоверно от таковой после ЭРЛТ ($p = 0,097$). УДД 2, УУР В;

13) послеоперационная летальность после VAC-ЛС не отличается достоверно от таковой после ПРЛТ ($p = 0,681$). УДД 2, УУР В;

14) летальность после VAC-ЛС достоверно ниже в сравнении с другими видами ЛС без вакуума ($p = 0,012$). УДД 1, УУР С.

Таким образом, между VAC-ЛС и ЭРЛТ по всем параметрам сравнительной оценки отсутствуют достоверные отличия; между VAC-ЛС и ПРЛТ отличия так же отсутствуют по всем параметрам, кроме количества требуемых реопераций, которое при ПРЛТ достоверно меньше. Сравнительная оценка VAC-ЛС с ЛС без вакуума показала достоверно меньшую среднюю продолжительность лечения и летальность, по остальным параметрам достоверных отличий не выявлено.

Авторы осознают имеющиеся существенные ограничения при выполнении данного МА, обусловленные крайне малым количеством РКИ невысокого качества и преимущественным отбором проспективных, ретроспективных и комбинированных когортных исследований с проведением оценки только возможных преимуществ VAC-ЛС перед другими методиками многоэтапного лечения без вакуумной аспирации.

В опубликованном нами исследовании, С.С. Маскин и др. (2023) [15] «... попытались сравнить все три методики многоэтапного ведения таких пациентов, учитывая, что таких исследований раньше не проводилось. До сих пор четко не даны показания к тому или иному методу повторного хирургического вмешательства. Считается, что ЭРЛТ показана в случае развития осложнения, требующего операции, при отрицательной динамике у того пациента, кому во время первичной операции по поводу РП или ТЖ было констатировано отсутствие необходимости повторных запланиро-

ванных вмешательств на брюшной полости. В случае выбора режима ПРЛТ в рамках стратегий *source control* или *damage control* ввиду тяжести РП, ТЖ или тяжести состояния самого пациента хирург во время первого вмешательства определяет необходимость повторных операций через определенный интервал времени. Методика же ЛС или «открытого живота» подразумевает отрицательную динамику в состоянии пациента в виде повышения интраабдоминального давления при попытке сведения краев апоневроза и кожи, и поэтому требует временного закрытия лапаротомной раны другими способами. Во многом показания к ПРЛТ и ЛС схожи, но именно наличие СИАГ требует выполнения методики «открытого живота». Перспективной, но не лишенной недостатков, является методика VAC-ЛС. Продолжаются дискуссии о сроках ЛС, особенно при тяжелых ТЖ и РП, панкреонекрозе, о том, как избежать образования «замороженного живота», о методиках окончательного закрытия раны, об осложнениях, связанных с возможным использованием вакуума, о преимуществах и недостатках той или иной методики ЛС, о целесообразности и способе реаппроксимации (медиализации) краев лапаротомной раны, о летальности...».

Обладая опытом хирургического лечения более 200 пациентов с гнойным РП, АС и АКС на основе индивидуализированного подхода к выбору тактики ЭРЛТ и ПРЛТ, а также начальным опытом использования VAC-ЛС, и основываясь на полученных результатах выполненного нами СО и МА, можно говорить о формирующихся предпосылках использования в РКП положений вторичного научного исследования в хирургическом лечении ургентной абдоминальной патологии и ТЖ, поскольку длительная РКП применения ЭРЛТ, ПРЛТ и ЛС подтверждает их эффективность, а VAC-ЛС показывает сравнимые результаты с ЭРЛТ и ПРЛТ, имеет значимые преимущества перед ЛС без вакуума.

Выбор оптимального режима этапного хирургического лечения при РП и ТЖ в сочетании с АКС, РП, АС, с учетом решения проблем безопасности пациентов, может улучшить результаты лечения [1, 3, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на результатах отечественных и международных исследований, нашего МА, можно говорить об обоснованности и эффективности применения VAC-ЛС в лечении тяжелой ТЖ и ургентной абдоминальной патологии с АКС, РП и АС; методика обладает преимуществами перед другими видами ЛС без вакуума. Целесообразно использования ЭРЛТ и ПРЛТ при наличии соответствующих показаний.

Для получения данных более высокого уровня достоверности доказательств и убедительности рекомендаций необходимы СО и МА на основе РКИ с продуманной моделью и высоким качеством методологии.

ВЫВОДЫ

Результаты выполненного нами СО и МА по сравнению VAC-ЛС и других вариантов многоэтапного хирургического лечения ургентной абдоминальной патологии и ТЖ имеют обоснованные предпосылки для использования в РКП и могут применяться хирургами стационаров больниц.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гельфанд Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. Абдоминальная хирургическая инфекция : Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп., М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 168 с.
2. Земляной В.П., Сигуа Б.В., Петров С.В. и др. Хирургические подходы к лечению пациентов с третичным перитонитом. *Новости хирургии*. 2019;27(4):453–460. doi: 10.18484/2305-0047.2019.4.453.
3. Маскин С.С., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В. и др. Дифференцированный выбор тактических решений при генерализованной внутрибрюшной инфекции. *Московский хирургический журнал*. 2015;1(41):36–40. EDN UJEZHJ.
4. Карсанов А.М., Сажин В.П., Маскин С.С. и др. Сепсис (четверть века поисков). Владикавказ: Цопанова А.Ю., 2017. 196 с. EDN YOGVKE.
5. Уваров И.Б., Сичинава Д.Д., Мануйлов А.М. Вакуум-ассистированная лапаростомия с этапными санациями в лечении вторичного распространенного послеоперационного перитонита: проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022;29(1):62–76. doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-62-76.
6. Шапкина В.А. Опыт применения вакуум-ассистированной лапаростомы в сочетании с фракционной проточно-инстилляционной методикой в лечении распространенного перитонита. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(10):137–142.
7. Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Теплых А.В., Калинина А.А. Вакуум-ассистированная лапаростомия в комплексном лечении распространенного перитонита (обзор литературы). *Московский хирургический журнал*. 2020;4(74):65–74. doi: 10.17238/issn2072–3180.2020.4.65-748.
8. Sharrock A.E., Barker T., Yuen H.M. et al. Management and closure of the open abdomen after damage control laparotomy for trauma. A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2016;47(2):296–306. PMID: 26462958. doi:10.1016/j.injury.2015.09.008.
9. Sartelli M., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L. et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World Journal of Emergency Surgery*. 2015;12(10):35. PMID: 26269709. doi:10.1186/s13017-015-0032-7.
10. Черданцев Д.В., Первова О.В., Шапкина В.А. и др. Концепция комплексного подхода в ведении пациентов с тяжелыми формами распространенного гнойного перитонита. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;12 (3):498–503.
11. Bleszynski M.S., Chan T., Buczkowski A.K. Open abdomen with negative pressure device vs primary abdominal closure for the management of surgical abdominal sepsis: a retrospective review. *The American Journal of Surgery*. 2016;211(5):926–932. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.01.012.
12. Карсанов А.М., Маскин С.С., Слепушкин В.Д. и др. Клинико-эпидемиологическое значение системного воспаления и сепсиса. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2015; 174(4):99–103. EDN UDCYLT.
13. Mutafchiyski V.M., Popivanov G.I., Kjossev K.T., Chipeva S. Open abdomen and VAC® in severe diffuse peritonitis. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2016;162(1):30–34. PMID: 25712560. doi:10.1136/jramc-2014-000386.
14. Batacchi S., Matano S., Nella A. et al. Vacuum-assisted closure device enhances recovery of critically ill patients following emergency surgical procedures. *Critical Care*. 2009;13(6):R194. PMID: 19961614. PMCID: PMC2811940. doi:10.1186/cc8193.
15. Маскин С.С., Александров В.В., Матюхин В.В. и др. Вакуум-ассистированная лапаростомия при тяжелой травме живота и ургентной абдоминальной патологии с компартмент-синдромом, перитонитом и сепсисом: сравнительные аспекты с другими вариантами многоэтапного хирургического лечения (систематический обзор и метаанализ). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2023;8(1):170–203. doi:10.29413/ABS.2023-8.1.19
16. Погорелов М.В., Богданов С.Г., Климова С.В. и др. Опыт лечения распространенного гнойного перитонита у детей с использованием отрицательного давления. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2020;2:47–53. doi: 10.34710/Chel.2020.45.59.00524.
17. Анисимов А.Ю., Якубов Р.А., Бекетов Д.А., Халтурин И.В. Терапия отрицательным переменным давлением в комплексной лечебной программе панкреатогенного сепсиса. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2017;6(3):228–232. doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-228-232.
18. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):56–63. doi:10.37489/2588-0519-2021-1-56-63.
19. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(5):567–573. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
20. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6.
21. Омеляновский В.В., Сухоруких О.А., Лукьянцева Д.В. и др. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. М.: 2019. 81 с. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_45660484_42509591.pdf.

22. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016;3:14–19.

23. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). *Cochrane*, 2022. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.

24. Coccolini F., Montori G., Ceresoli M. et al. IROA: International Register of Open Abdomen, preliminary results. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;12:10. PMID: 28239409. PMCID: PMC5320725. doi:10.1186/s13017-017-0123-8.

25. Bee T.K., Croce M.A., Magnotti L.J. et al. Temporary abdominal closure techniques: a prospective randomized trial comparing polyglactin 910 mesh and vacuum-assisted closure. *Journal Trauma*. 2008;65(2):337–342. PMID:18695468. doi:10.1097/TA.0b013e31817fa451.

26. Patel N.Y., Cogbill T.H., Kallies K.J., Mathiason M.A. Temporary abdominal closure: long-term outcomes. *Journal Trauma*. 2011;70(4):769–774. PMID: 21610384. doi:10.1097/TA.0b013e318212785e.

27. Pliakos I., Papavramidis T.S., Michalopoulos N. et al. The value of vacuum-assisted closure in septic patients treated with laparostomy. *American Surgeon*. 2012;78(9):957–61.

28. Rodrigues Junior A.C., Novo Fda C., Arouca Rde C. et al. Open abdomen management: single institution experience. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2015;42(2):93–96. PMID: 26176674. doi:10.1590/0100-69912015002005.

29. Сажин В.П., Маскин С.С., Карсанов А.М. Структурированный взгляд на проблему безопасности пациентов в хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;11: 59–63. doi:10.17116/hirurgia20161159-63.

REFERENCES

1. Gelfand B.R., Kiriyeenko A.I., Khachatryan N.N. Abdominal surgical infection : Russian national recommendations. 2nd ed., reprint. and add. Moscow, LLC «Medical Information Agency», 2018. 168 p. (In Russ.).

2. Zemlianoi V.P., Sigua B.V., Petrov S.V. et al. Surgical Treatment of Patients With Tertiary Peritonitis. *Novosti Khirurgii*. 2019;27(4):453–460. (In Russ.) doi: 10.18484/2305-0047.2019.4.453.

3. Maskin S.S., Karsanov A.M., Derbentseva T.V., Matiukhin V.V., Karsanova Z.O. Varied selection of tactical decisions in generalized intra-abdominal infections. *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal = Moscow surgical journal*. 2015;1(41):36–40. EDN UJEZHJ. (In Russ.).

4. Karsanov A.M., Sazhin V.P., Maskin S.S. et al. Sepsis (a quarter of a century of searching). Vladikavkaz, Tsopanova A.Yu., 2017. 196 p. (In Russ.).

5. Uvarov I.B., Sichinava D.D., Manuilov A.M. Vacuum-assisted laparostomy with staged peritoneal lavage in management of secondary postoperative diffuse peritonitis: a prospective comparative non-randomised clinical trial. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022;29(1):62–76. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-62-76.

6. Shapkina VA. Our experience on usage of vacuum-assisted closure with fractional flow-instillation method of the open abdomen in diffuse peritonitis treatment. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. = The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium»*. 2017;19(10):137–142. (In Russ.).

7. Sazhin A.V., Ivakhov G.B., Teplykh A.V., Kalina A.A. Vacuum-assisted laparostomy for the complex treatment of diffuse peritonitis (literature review). *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal = Moscow surgical journal*. 2020;4(74):65–74. (In Russ.) doi: 10.17238/issn2072–3180.2020.4.65-748.

8. Sharrock A.E., Barker T., Yuen H.M. et al. Management and closure of the open abdomen after damage control laparotomy for trauma. A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2016;47(2):296–306. PMID: 26462958. doi:10.1016/j.injury.2015.09.008.

9. Sartelli M., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L. et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World Journal of Emergency Surgery*. 2015;12(10):35. PMID: 26269709. doi: 10.1186/s13017-015-0032-7.

10. Cherdancev D.V., Pervova O.V., Shapkina V.A. et al. The concept of integrated approach in the management of patients with diffuse purulent peritonitis. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International journal of applied and fundamental research*. 2016;12 (3):498–503. (In Russ.).

11. Bleszynski M.S., Chan T., Buczkowski A.K. Open abdomen with negative pressure device vs primary abdominal closure for the management of surgical abdominal sepsis: a retrospective review. *The American Journal of Surgery*. 2016;211(5):926–932. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.01.012.

12. Karsanov A.M., Maskin S.S., Slepshkin V.D. et al. Clinical and epidemiological significance of systemic inflammation and sepsis. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2015;174(4):99–103. EDN UDCYLT. (In Russ.).

13. Mutafchiyski V.M., Popivanov G.I., Kjossev K.T., Chipeva S. Open abdomen and VAC® in severe diffuse peritonitis. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2016;162(1):30–34. PMID: 25712560. doi:10.1136/jramc-2014-000386.

14. Batacchi S., Matano S., Nella A. et al. Vacuum-assisted closure device enhances recovery of critically ill patients following emergency surgical procedures. *Critical Care*. 2009;13(6):R194. PMID: 19961614. PMCID: PMC2811940. doi:10.1186/cc8193.

15. Maskin S.S., Aleksandrov V.V., Matyukhin V.V. et al. Vacuum-assisted laparostomy in severe abdominal trauma and urgent abdominal pathology with compartment syndrome, peritonitis and sepsis: Comparison with other options for multistage surgical treatment (systematic review and meta-analysis). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2023;8(1):170–203. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.19

16. Pogorelov M.V., Bogdanov S.G., Klimova S.V. et al. Experience in the treatment of generalized purulent peritonitis in children using the technique of negative pressure. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2020;2:47–53. (In Russ.) doi: 10.34710/Chel.2020.45.59.00524.
17. Anisimov A.Yu., Yakubov R.A., Beketov D.A., Halturin I.V. Negative pressure therapy in complex treatment programs pancreatogenic sepsis. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2017;6(3):228–232. (In Russ.) doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-228-232.
18. Goldina T.A., Kolbin A.S., Belousov D.Yu., Borovskaya V.G. Review of real-world data study. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):56–63. (In Russ.) doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63.
19. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):567–573. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
20. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6.
21. Omelyanovsky V.V., Sukhorukikh O.A., Lukiyanova D.V. et al. Guidelines for Assessing the Scientific Validity of Information Included in Clinical Guidelines. FSBI "TsEKMP" of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2019. 81 p. (In Russ.) URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_45660484_42509591.pdf.
22. Rebrova O.Yu., Fediaeva V.K. The Questionnaire to Assess the Risk of Systematic Bias in Non-Randomized Comparative Studies: the Russian-Language Version of the Newcastle-Ottawa Scale. *Meditsinskii tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2016;3:14–19. (In Russ.).
23. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). *Cochrane*, 2022. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
24. Coccolini F., Montori G., Ceresoli M. et al. IROA: International Register of Open Abdomen, preliminary results. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;12:10. PMID: 28239409. PMCID: PMC5320725. doi:10.1186/s13017-017-0123-8.
25. Bee T.K., Croce M.A., Magnotti L.J. et al. Temporary abdominal closure techniques: a prospective randomized trial comparing polyglactin 910 mesh and vacuum-assisted closure. *Journal Trauma*. 2008;65(2):337–342. PMID:18695468. doi:10.1097/TA.0b013e31817fa451.
26. Patel N.Y., Cogbill T.H., Kallies K.J., Mathiason M.A. Temporary abdominal closure: long-term outcomes. *Journal Trauma*. 2011;70(4):769–774. PMID: 21610384. doi:10.1097/TA.0b013e318212785e.
27. Pliakos I., Papavramidis T.S., Michalopoulos N. et al. The value of vacuum-assisted closure in septic patients treated with laparostomy. *American Surgeon*. 2012;78(9):957–61.
28. Rodrigues Junior A.C., Novo Fda C., Arouca Rde C. et al. Open abdomen management: single institution experience. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2015;42(2):93–96. PMID: 26176674. doi:10.1590/0100-69912015002005.
29. Sazhin V.P., Maskin S.S., Karsanov A.M. A structured look at the problem of patients' safety in surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;11:59–63. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia20161159-63.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Сергей Сергеевич Маскин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Василий Владимирович Александров – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; 79178304989@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-8934>

Татьяна Викторовна Дербенцева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; tatyana-derbenceva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5735-9557>

Виктор Викторович Матюхин – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; victor.matyukhin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>,

Азад Рашид – соискатель кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; azad92gasheed@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8294-3795>

Сергей Михайлович Сизаев – соискатель кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sersigaeff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2481-6608>

Дмитрий Сергеевич Бирюлев – соискатель кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kotovo111083@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0631-1008>

Статья поступила в редакцию 27.01.2024; одобрена после рецензирования 15.05.2024; принята к публикации 04.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Sergey S. Maskin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Vasily V. Alexandrov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; 79178304989@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-8934>

Tatyana V. Derbentseva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5735-9557>, tatyana-derbentseva@yandex.ru

Viktor V. Matyukhin – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vic-tor.matyukhin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>

Azad Rashid – Candidate of the Department of Hospital Surgery, Volga-Grad State Medical University, Volgograd, Russia; azad92rasheed@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8294-3795>

Sergey M. Sigaev – Candidate of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sersigaevff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2481-6608>

Dmitry S. Biryulev – Candidate of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kotovo111083@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0631-1008>

The article was submitted 27.01.2024; approved after reviewing 15.05.2024; accepted for publication 04.06.2024.

Обзорная статья

УДК 615.38

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-12-20>

Современные стратегии гемотрансфузиологии и альтернативы переливанию крови

В.А. Гольбрайх ✉, С.С. Маскин, В.В. Матюхин, И.Н. Климович, В.В. Александров

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В обзоре анализированы исследования по применению различных стратегий переливания крови. В клинической практике четко прослеживается тенденция к использованию рестриктивной трансфузионной стратегии. меньшая часть исследований показала преимущества либеральной тактики гемотрансфузий. В большинстве работ отмечено, что решение вопроса о гемотрансфузии должно основываться на комплексной оценке состояния больного. Разработка новых кровосберегающих технологий позволит улучшить качество оказания хирургической помощи и повысить безопасность для больного.

Ключевые слова: переливание крови, рестриктивная и либеральная стратегия гемотрансфузии, кровосберегающие технологии

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-12-20>

Modern strategies of hemotransfusiology and alternatives to blood transfusion

V.A. Golbrah ✉, S.S. Maskin, V.V. Matyukhin, I.N. Klimovich, V.V. Aleksandrov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The review analyzes studies on the use of various blood transfusion strategies. In clinical practice, there is a clear trend towards the use of a restrictive transfusion strategy. A minority of studies have shown the benefits of liberal tactics of blood transfusions. In most articles, it is noted that the decision on the issue of blood transfusion should be based on a comprehensive assessment of the patient's condition. The development of new blood-saving technologies will improve the quality of surgical care and increase safety for the patient.

Keywords: blood transfusion, restrictive and liberal transfusion strategy, blood-saving technologies

Термин гемотрансфузия (ГТ) появился более 350 лет назад, когда впервые перелили цельную кровь от донора реципиенту. В настоящее время в РФ переливание компонентов крови регулируется специальными правовыми актами: Федеральным законом от 20 июля 2012 г. № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» [1] и постановлением Правительства РФ от 22 июня 2019 года № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов...» [2]. Этим постановлением предусмотрено использование 29 видов трансфузионных сред, эффективность и безопасность которых обеспечена технологиями дополнительной обработки.

В настоящее время переливание компонентов крови для лечения больных с кровотечениями и постгеморрагической анемией рассматривается как пересадка органов с известными сложностями и рисками [3, 4, 5, 6, 7].

В данном обзоре отражены результаты последних рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов в трансфузиологии.

Выбор стратегии ГТ. Большинство современных РКИ направлены на сравнение рестриктивной (РС) и либеральной (ЛС) стратегий ГТ [8, 9, 10, 11]. РС предполагает трансфузию эритроцитсодержащих компонентов при снижении концентрации гемоглобина ниже 70 г/л, при целевом уровне 70–90 г/л, ЛС – проведение ГТ при концентрации гемоглобина ниже 100 г/л, а целевой уровень равен 100–120 г/л.

Впервые результаты сравнения двух стратегий ГТ, полученные в ходе проведенного многоцентрового РКИ *TRICC*, были опубликованы в 1999 году [8]. Было установлено, что 30-дневная летальность была одинакова в обеих группах. При этом, в подгруппе пациентов моложе 55 лет и в подгруппе пациентов, имевших менее 20 баллов по шкале *APACHE*, при применении РС, летальность была достоверно ниже.

© Гольбрайх В.А., Маскин С.С., Матюхин В.В., Климович И.Н., Александров В.В., 2024
© Golbrah V.A., Maskin S.S., Matyukhin V.V., Klimovich I.N., Aleksandrov V.V., 2024

Госпитальная и 60-дневная летальности также были ниже в группе с РС.

В РКИ, выполненном в 2013 году, *Villanueva C.* и соавт. [10] провели сравнительный анализ РС и ЛС у пациентов с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Полученные результаты показали, что РС значительно улучшает клинические исходы. Авторы обосновали безопасность применения рестриктивного уровня гемоглобина (70 г/л) в качестве триггера к ГТ, но при этом отметили, что окончательное решение о проведении ГТ должно основываться еще и на конкретной клинической ситуации.

Согласно результатам исследования *TRISS*, посвященного ГТ пациентам с септическим шоком [12], не найдено различий в неблагоприятных исходах при РС и ЛС, но при этом подчеркивается, что в пациенты в группе РС получили на 50 % меньше доз эритроцитов. Через два года исследование *TRISS* было продолжено с целью оценки отдаленных исходов [13]. Показатели уровня качества жизни и долгосрочной летальности не отличались между группами с РС и ЛС.

В более масштабном исследовании, опубликованном в 2015 году *Lars B. Holst* и соавт., на материале 31 РКИ (общее количество пациентов – 9813), сделан вывод о том, что РС безопасна в большинстве клинических ситуаций. Данная стратегия показала снижение количества перелитых доз донорских эритроцитов и меньшее количество пациентов, которым была проведена ГТ по сравнению с ЛС [14].

Проведенное в 2015 году в Великобритании исследование *TRIGGER*, в которое были включены 936 пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями из 6 университетских госпиталей, не обнаружило статистически значимых различий в клинических исходах у пациентов с РС и ЛС [15]. Хотя следует отметить, что другими РКИ, включавшими пациентов с этой же патологией, была доказана большая безопасность РС [16].

В 2016 году был опубликован Кохрейновский систематический обзор, в котором было отмечено, что применение РС позволило снизить частоту ГТ на 43 %, при этом не было выявлено влияния ограничений на частоту летальности и осложнений в сравнении с ЛС [9].

В 2016 году *Docherty A.B.* и соавт. опубликовали систематический обзор и мета-анализ, посвященный этой проблеме выбора стратегии ГТ у пациентов с кардиоваскулярной патологией, которым проводились некардиохирургические оперативные вмешательства [17]. Результаты исследования показали, что у пациентов с острым коронарным синдромом и хронической кардиоваскулярной патологией использование рестриктивного уровня гемоглобина 80 г/л может быть небезопасным.

Подобное РКИ, под названием *LIBERAL*, было проведено в 2019 году [18]. Данное РКИ включило

2 470 пациентов, которым проводились некардиохирургические оперативные вмешательства среднего и высокого риска. В группах с РС и ЛС оценивались 90-дневная летальность, случаи острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, нарушений мезентериального кровообращения, острого почечного повреждения. ЛС показала большую безопасность, как в отношении развития данных осложнений, так и летальности. К подобным выводам пришли *I. Cortés-Puch* и соавт., опубликовавшие мета-анализ, посвященный исследованию рисков РС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [19]. Снижение риска инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома у пациентов с кардиоваскулярной патологией было ассоциировано с ЛС.

В 2016 году опубликован систематический обзор и метаанализ, посвященный сравнению стратегий ГТ у 2156 пациентов в критическом состоянии и пациентов с острым коронарным синдромом [11]. Достоверных различий в летальности между группами с ЛС и РС, как у пациентов с хроническими кардиоваскулярными заболеваниями, так и у пациентов с острым инфарктом миокарда выявлено не было. Однако авторы подчеркивают, что нет достаточно доказательств, чтобы рекомендовать РС пациентам с острым коронарным синдромом.

В систематический обзор и метаанализ, опубликованный *F. Novaguimian* и соавт. в 2016 году, вошло тридцать одно РКИ, которые были стратифицированы с учетом рисков [20]. Пациентам, подвергшимся кардиохирургическим и ангиохирургическим вмешательствам, РС увеличивала риск развития осложнений, связанных с неадекватной доставкой кислорода, летальности и их сочетания. У пациентов старшей возрастной группы, подвергшихся ортопедическим операциям, РС приводила к повышению риска развития ишемических осложнений и острого почечного повреждения на 40 %. При этом авторы не выявили отрицательных эффектов РС у пациентов в критическом состоянии, также не было выявлено различий в частоте инфекционных осложнений.

Maio T. и соавт. в 2017 году сравнили РС и ЛС в хирургии тазобедренного и коленного суставов по данным 10 РКИ [21]. Достоверной разницы в летальности и частоте осложнений выявлено не было, при этом авторы указывают на значительно меньшее количество ГТ в группе РС и подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований.

В 2017 году было проведено большое исследование *TRICS III*, посвященное стратегиям ГТ в кардиохирургической практике [22]. Данное РКИ включило в себя 5243 взрослых пациента кардиохирургического профиля, которые были рандомизированы в зависимости от применяемой стратегии. Авторы пришли к выводу, что РС не уступает ЛС в отношении летальности,

частоты развития инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и острой почечной недостаточности, но с меньшим количеством проведенных ГТ. В 2018 году этими же авторами опубликованы результаты шестимесячного наблюдения за данными пациентами – показатели летальности и уровня качества жизни не отличались между группами с РС и ЛС [23].

В 2018 году был опубликован материал, посвященный дифференцированному подходу к триггерам для гемотрансфузии у реанимационных пациентов в сравнении с пациентами в периоперационном периоде [24]. В метаанализ было включено 27 РКИ с общим числом пациентов – 10 797. Проведено сравнение ЛС и РС у пациентов реанимационного и хирургического профиля. У пациентов из отделения интенсивной терапии применение РС привело к значимому снижению 30-дневной летальности по сравнению с пациентами из группы с ЛС. Анализ подгрупп выявил, что РС у реанимационных больных снижает летальность, а у пациентов хирургического профиля вероятно повышает летальность либо не влияет на нее. РС достоверно снижала риски развития транзиторных ишемических атак, трансфузионных реакций, сроки госпитализации и количество доз донорских эритроцитов. При этом авторы указывают на необходимость дальнейших исследований у больных хирургического профиля.

В 2018 году в нашей стране были опубликованы рекомендации «Клиническое использование эритроцитосодержащих компонентов донорской крови» [25]. В них подробно описаны показания по применению донорских эритроцитов в различных клинических ситуациях. Авторы отмечают необходимость использования не только уровня гемоглобина и гематокрита, но и клинических признаков декомпенсации анемии: тахикардии, артериальной гипотензии, ЭКГ признаков гипоксии миокарда, заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. При отсутствии вышеперечисленных признаков к пациентам с острой кровопотерей применяется РС. ЛС рекомендована у кардиологических и кардиохирургических пациентов, пациентов нейрохирургического профиля с осложненным течением послеоперационного периода.

Выбору стратегий ГТ у пациентов с травматическим поражением головного мозга было посвящено пилотное РКИ [26]. Летальность была более низкой в группе с ЛС, кроме того, пациенты в этой группе продемонстрировали более благоприятные неврологические исходы в течение полугода после выписки из стационара.

В исследовании *PROPPR (Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios)* проведен анализ выбора оптимального соотношения трансфузионных сред (плазмы, тромбоцитов и эритроцитов) при лечении больных с тяжелой травмой [27].

680 пациентов из травматологических клиник были разделены на две группы, получавшие выше продукты крови в соотношении 1 : 1 : 1 (338 пациентов – 1-я группа) или 1 : 1 : 2 (342 пациента – 2-я группа). Изучены: первичные (24-часовая и 30-дневная летальность) и вторичные исходы (смерть от кровотечения, время до остановки кровотечения, объемы перелитых продуктов крови, частота хирургических операций, функциональное состояние пострадавшего). Авторы рекомендуют клиницистам придерживаться протокола трансфузий по схеме 1 : 1 : 1, начиная переливание пострадавшим с активно продолжающимся кровотечением и затем, по достижении контроля над кровотечением, переходя к лечению, основанному на лабораторных показателях. Следует отметить, что непосредственные результаты исследования в обеих группах не различаются, а тактика переливания трансфузионных сред в соотношении 1 : 1 : 1 требует существенно большего расхода тромбоцитов и плазмы.

В 2020 году Европейской общество Интенсивной медицины (*European Society of Intensive Care Medicine*) опубликовало клинические рекомендации по стратегиям ГТ у взрослых пациентов реанимационного профиля без продолжающегося кровотечения [28]. РС преобладает в большинстве рекомендаций, касающихся трансфузий эритроцитов. Необходимо отметить, что из 16 опубликованных рекомендаций только 3 относятся к сильным, остальные 13 классифицируются как рекомендации слабой доказательной силы.

Таким образом, результаты сравнения РС и ЛС у больных с различной патологией неоднозначны и нуждаются в дальнейшем анализе.

Методы, альтернативные переливанию крови. При лечении больного перед врачом всегда стоит необходимость выбора одного или нескольких альтернативных решений. Это в полной мере относится к проблеме ГТ, возможности и целесообразности которой не всегда ясны [29, 30, 31].

Поиск альтернатив переливанию крови и ее компонентов является актуальным и их причины достаточно весомы. Основными из них являются: 1) нефизиологичность гемотрансфузии как лечебного метода многоцелевого назначения; 2) сложность подбора крови и ее компонентов из-за иммунной несовместимости, особенно на фоне измененной реактивности иммунной системы больного; 3) сокращение числа потенциальных доноров, в связи с возрастанием количества лиц-вирусоносителей, не пригодных для сдачи крови; 4) отказ пациентов от переливания крови из-за боязни трансмиссивных заболеваний (СПИД, гепатит) или по религиозным соображениям; 5) юридические аспекты гемотрансфузии: в истории болезни обязательно наличие типового информированного согласия пациента на операцию переливания компонентов крови согласно приложению приказа № 363 с подписью больного

(ст. 32); право пациента отказаться от гемотрансфузии (ст. 17, 22, 28, 33 Конституции РФ, ст. 5 Европейской конвенции о защите прав человека и основных свобод); отказ в лечении со стороны врача (ст. 124 УК РФ.) [29]. При отказе от ГТ больному предоставляются альтернативные методы лечения.

В 1998 году была создана Ассоциация альтернатив ГТ (*NATA – Network for advacement of transfusions alternatives*), способствующая научной разработке и внедрению в практику методов лечения, замещающих ГТ [32]. В настоящее время к ним относят: 1) кровезаменители (коллоидные, кристаллоидные); 2) использование плазмы; 3) кровезаменители с газотранспортной функцией; 4) применение эритропоэтина в сочетании с препаратами железа; 5) лейкоцитарные фильтры; 6) применение колониестимулирующих факторов в хирургии; 7) электро- и плазменных скальпелей.

Актуальной проблемой является вопрос о кровезамещении в периоперационном периоде. Многоцентровое исследование, проведенное в 2007 году [33] более чем у 300 тыс. пациентов, перенесших хирургические вмешательства, показывают, что даже незначительное отклонение гематокрита повышает 30-дневную летальность и количество кардиологических осложнений. При снижении на 1 % гематокрита приходится увеличение числа осложнений на 1,6 %. Послеоперационная анемия ассоциируется с высоким числом осложнений, в том числе пневмоний и послеоперационного делирия [34].

В 2005 году в клинической трансфузиологии появился термин, а затем и стратегия – «Менеджмент крови пациента (*Patient Blood Management- PBM*)», которые впервые использовал профессор *James Isbister* [35]. В настоящее время PBM – это основанный на доказательствах междисциплинарный подход к оптимизации лечения пациентов, которым может понадобиться переливание крови. В 2019 были опубликованы рекомендации согласительной конференции PBM, проходившей во Франкфурте, Германия. Клинические рекомендации по итогам конференции основываются на ограничительной трансфузионной стратегии. Авторы рекомендуют следующие пороговые уровни гемоглобина: 70 г/л для реанимационных клинически стабильных пациентов, 75 г/л для кардиохирургических пациентов, 80 г/л – для пациентов с переломами бедренной кости и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, 70–80 г/л – для пациентов с острыми желудочно-кишечными кровотечениями [36]. Стратегия PBM включает в себя ведение пациента в пред-, интра- и послеоперационном периодах и включает в себя 3 основных принципа: 1) оптимизацию эритропоэза (объема крови); 2) применение методов сбережения собственной крови больного, то есть минимизация кровопотери; 3) стимуляцию адаптации пациента к анемии.

В настоящее время сформировалась концепция бескровной хирургии, предусматривающая широкое использование кровосберегающих технологий. Выбор методики кровосбережения определяется целым рядом факторов: состоянием больного, экстренностью ситуации, возможностями медицинского учреждения. Максимальный эффект кровосбережения может быть достигнут при комбинации различных методов.

К хирургическим методам кровосбережения относят: рациональную программу операции, использование малоинвазивных методов вмешательства, гемостатические инструменты (лазерный скальпель, аргоноплазменный коагулятор и др.), блокаду сосудов до рассечения, клипирование сосудов, предварительную эмболизацию артерий и различные местные гемостатики.

Имеются работы, демонстрирующие, что назначение транексамовой кислоты сопровождается уменьшением кровопотери и потребностей в переливании компонентов крови. Эффект доказан при сердечно-сосудистых операциях, трансплантации печени, торакальных вмешательствах, протезировании крупных суставов, урологических и гинекологических вмешательствах, при травмах [37, 38].

К методам кровосбережения во время хирургических вмешательств, которые находят все большее распространение, относится использование терлипрессина (Реместип®). Терлипрессин (N-триглицил-8-лизин-вазопрессин) – синтетический аналог гормона задней доли гипофиза – вазопрессина. В организме человека после отщепления глициновых остатков терлипрессин превращается в биологически активный лизин – вазопрессин. Фармакологическое действие терлипрессина проявляется сосудосуживающим эффектом артериол, венул и вен висцеральных органов, что приводит к уменьшению их кровоснабжения, в том числе и к снижению портального кровотока и портального давления. Описанные эффекты связаны в основном с воздействием метаболитов терлипрессина на тип V1R вазопрессинового рецепторов. Кровосберегающий эффект терлипрессина был установлен у хирургических больных с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода [39].

В 2019 году Нобелевская премия по медицине присуждена трем ученым *William «Bill» George Kaelin Jr.*, *Peter John Ratcliffe* и *Gregg Leonard Semenza* за их открытие того, как клетки чувствуют и адаптируются к доступности кислорода [40]. Они установили, что ответ на гипоксию опосредуют специфические сегменты ДНК, расположенные рядом с геном эритропоэтина (ЭПО). Этот механизм восприятия кислорода присутствует практически во всех тканях. Белковый комплекс, который связывается с упомянутым выше сегментом ДНК кислородно-зависимым образом назвали фактором, индуцируемым гипоксией (*hypoxia-inducible*

factor, HIF). Открытие пролилгидроксилаз, регулирующих стабильность HIF-1 α , позволило найти ингибиторы гидроксилазы для повышения уровня HIF, что открыло новые пути для фармакологических открытий. Фактически, создается ряд потенциальных лекарств, которые повышают функцию HIF за счет ингибирования ферментов пролилгидроксилаз. Первый такой препарат *Roxadustat* был зарегистрирован в Китае 17 декабря 2018 года. Во многих странах он проходит клинические испытания [41]. Данный препарат показан пациентам с хронической анемией и сохранной возможностью продукции ЭПО. Готовятся новые препараты этого класса: *Desidustat*, *Daprodustat*, *Molidustat*, *Vadadustat*.

Таким образом, спектр кровосберегающих технологий постоянно расширяется за счет внедрения новых фармакологических препаратов. Выбор конкретной методики зависит от состояния пациента, степени срочности операции, ее локализации и многих других факторов. Появление препаратов с новыми свойствами расширяет спектр методов кровосбережения, причем назначение таких препаратов не противопоставляется имеющимся методам, а дополняет их [42].

Выводы:

1. В современной клинической практике четко прослеживается тенденция к ограничительной трансфузионной тактике при назначении эритроцитосодержащих сред. Результаты значительного числа исследований продемонстрировали безопасность и экономическую целесообразность применения РС. Другая (пусть и меньшая) часть исследований показала преимущества ЛС в виде снижения долгосрочной летальности и числа осложнений.

2. В большинстве работ рекомендуется избегать решений назначения или отказа от ГТ только по одному уровню гемоглобина, оно должно основываться на индивидуальных факторах, гемодинамическом статусе пациента и внутрисосудистом объеме крови.

3. Конечным результатом использования кровосберегающих технологий является улучшение качества оказания хирургической помощи и повышение безопасности для больного.

4. Разработка методов реальной альтернативы переливанию крови будет способствовать проведению ГТ после тщательной оценки степени риска и только по жизненным показаниям.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. О донорстве крови и ее компонентов: Федеральный закон Российской Федерации от 20 июля 2012 года № 125-ФЗ. *СПС КонсультантПлюс*. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132904.

2. Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства РФ: Постановление Правительства

РФ от 22 июня 2019 года № 797. Система «Гарант». URL: <https://base.garant.ru/72284110>.

3. Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S. et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):49–58. doi: 10.7326/0003-4819-157-1-201206190-00429.

4. Juffermans N.P., Prins D.J., Vlaar A.P.J. et al. Transfusion-related risk of secondary bacterial infections in sepsis patients: a retrospective cohort study. *Shock*. 2011;35(4):355–359. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182086094.

5. Жибурт Е.Б., Губанова М.Н., Буркитбаев Ж.К. и др. Новое в трансфузиологии (на Конгрессе Международного общества переливания крови в Дубае). *Трансфузиология*. 2017;1(18):65–74.

6. Жибурт Е.Б. Новые клинические рекомендации по трансфузиологии: проблемы и решения. *Справочник заведующего КДЛ*. 2022;1:21–24. URL: <https://www.transfusion.ru/2022/01-16-1.pdf>.

7. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А., Кузьмин Н.С. Правила и протоколы переливания крови. М.: Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, 2014. 32 с.

8. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A. et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409–417. doi: 10.1056/NEJM199902113400601.

9. Carson J.L., Stanworth S.J., Dennis J.A. et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD002042. doi: 10.1002/14651858.CD002042.pub5.

10. Villanueva C., Colomo A., Bosch A. et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1211801.

11. Melchor J.R., Francés R.C., Espinosa Á. et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion in critically ill patients and in patients with acute coronary syndrome: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(5):582–598.

12. Holst L.B., Haase N., Wetterslev J. et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381–1391. doi: 10.1056/NEJMoa1406617.

13. Rygård S.L., Holst L.B., Wetterslev J. et al. Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1685–1694. doi: 10.1007/s00134-016-4437-x.

14. Holst L.B., Petersen M.W., Haase N. et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015;350:h1354. doi: 10.1136/bmj.h1354.

15. Jairath V., Kahan B.C., Gray A. et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet*. 2015;386(9989):137–144. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61999-1.
16. Odutayo A., Desborough M.J.R., Trivella M. et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(5):354–360. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30054-7.
17. Docherty A.B., O'Donnell R., Brunskill S. et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i1351. doi: 10.1136/bmj.i1351.
18. Meybohm P., Lindau S., Treskatsch S. et al. Liberal transfusion strategy to prevent mortality and anaemia-associated, ischaemic events in elderly non-cardiac surgical patients – the study design of the LIBERAL-Trial. *Trials*. 2019;20(1):101. doi: 10.1186/s13063-019-3200-3.
19. Cortés-Puch I., Wiley B.M., Sun J. et al. Risks of restrictive red blood cell transfusion strategies in patients with cardiovascular disease (CVD): a meta-analysis. *Transfus Med*. 2018;28(5):335–345. doi: 10.1111/tme.12535.
20. Hovaguimian F., Myles P.S. Restrictive versus Liberal Transfusion Strategy in the Perioperative and Acute Care Settings: A Context-specific Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*. 2016;125(1):46–61. doi: 10.1097/ALN.0000000000001162.
21. Mao T., Gao F., Han J. et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies for red blood cell transfusion after hip or knee surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7326. doi: 10.1097/MD.0000000000007326.
22. Mazer C.D., Whitlock R.P., Fergusson D.A. et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2133–2144. doi: 10.1056/NEJMoa1711818.
23. Mazer C.D., Whitlock R.P., Fergusson D.A. et al. Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1224–1233. doi: 10.1056/NEJMoa1808561.
24. Chong M.A., Krishnan R., Cheng D., Martin J. Should Transfusion Trigger Thresholds Differ for Critical Care Versus Perioperative Patients? A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med*. 2018;46(2):252–263. doi: 10.1097/CCM.0000000000002873.
25. Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е. и др. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология*. 2018;4(63):372–435. doi: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
26. Gobatto A.L.N., Link M.A., Solla D.J. et al. Transfusion requirements after head trauma: a randomized feasibility controlled trial. *Crit Care*. 2019;23(1):89. doi: 10.1186/s13054-018-2273-9.
27. Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S. et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471–482. doi: 10.1001/jama.2015.12.
28. Vlaar A.P., Oczkowski S., de Bruin S. et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):673–696. doi: 10.1007/s00134-019-05884-8.
29. Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия. Принципы и методы бескровной хирургии. Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 1999. 120 с.
30. Зильбер А.П. Этические и юридические проблемы гемотрансфузии. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2001. 20 с.
31. Пасечник И.Н., Скобелев Е.И. Кровосберегающие технологии в хирургии: новые возможности. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;12:36–40.
32. Керимов А.А. Переливание крови: есть ли альтернатива? *Биомедицина*. 2004;3:3–11.
33. Wu W.C., Schiffner T.L., Henderson W.G. et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007;297(22):2481–2488. doi: 10.1001/jama.297.22.2481.
34. Slappendel R., Dirksen R., Weber E.W.G., van der Schaaf D.B. Algorithm to reduce allogenic red blood cell transfusions for major orthopedic surgery. *Acta Orthop Scand*. 2003;74(5):569–575. doi: 10.1080/00016470310017974.
35. Isbister J. Why Should Health Professionals be Concerned about Blood Management and Blood Conservation? *Updates in Blood Conservation and Transfusion Alternatives*. 2005;2:3–7.
36. Mueller M.M., Remoortel H.V., Meybohm P. et al. Patient Blood Management: Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*. 2019;321(10):983–997. doi: 10.1001/jama.2019.0554.
37. Хапий И.Х., Лопатин А.Ф., Филипповская Ж.С. и др. Кровосберегающие технологии в периоперационном периоде и при кровотечениях нехирургического генеза. *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2011;3–4:168–173.
38. Weber B.J., Kjelland C.B. The use of tranexamic acid for trauma patients? *CJEM*. 2012;14(1):53–56. doi: 10.2310/8000.2011.110525.
39. Mukhtar A., Salah M., Aboulfetouh F. et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1329–1334. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182120842.
40. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary/> (accessed: 13.03.2023).
41. Chen N., Hao C., Peng X. et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1001–1010. doi: 10.1056/NEJMoa1813599.

42. Арынов А.А., Чингисова Ж.К., Чурсин В.В. Современные стратегии в гемотрансфузиологии. *Наука о жизни и здоровье*. 2022;2:94-103. doi: 10.24411/1995-5871-2019-10089.

REFERENCES

1. On the donation of blood and its components: Federal Law of the Russian Federation of July 20, 2012No. 125-FZ. *ConsultantPlus*. (In Russ.) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132904.
2. On approval of the Rules for the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components and on the invalidation of certain acts of the Government of the Russian Federation: Decree of the Government of the Russian Federation of June 22, 2019 No. 797. *Garant system*. (In Russ.) URL: <https://base.garant.ru/72284110>.
3. Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S. et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):49–58. doi: 10.7326/0003-4819-157-1-201206190-00429.
4. Juffermans N.P., Prins D.J., Vlaar A.P.J. et al. Transfusion-related risk of secondary bacterial infections in sepsis patients: a retrospective cohort study. *Shock*. 2011;35(4):355–359. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182086094.
5. Zhiburt E.B., Gubanova M.N., Burkitbaev Zh.K. et al. New in transfusiology (at the Congress of the International Society of Blood Transfusion in Dubai). *Transfuziologiya = Transfusiology*. 2017;1(18):65–74. (In Russ.).
6. Zhiburt E.B. New Clinical Guidelines for Transfusiology: Problems and Solutions. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2022;1:21–24. (In Russ.) URL: <https://www.transfusion.ru/2022/01-16-1.pdf>.
7. Zhiburt E.B., Shestakov E.A., Vergopulo A.A. Rules and protocols for blood transfusion. Moscow, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, 2014. 32 p. (In Russ.).
8. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A. et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409–417. doi: 10.1056/NEJM199902113400601.
9. Carson J.L., Stanworth S.J., Dennis J.A. et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD002042. doi: 10.1002/14651858.CD002042.pub5.
10. Villanueva C., Colomo A., Bosch A. et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1211801.
11. Melchor J.R., Francés R.C., Espinosa Á. et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion in critically ill patients and in patients with acute coronary syndrome: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Minerva Anestesiol*. 2016;82(5):582–598.
12. Holst L.B., Haase N., Wetterslev J. et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381–1391. doi: 10.1056/NEJMoa1406617.
13. Rygård S.L., Holst L.B., Wetterslev J. et al. Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1685–1694. doi: 10.1007/s00134-016-4437-x.
14. Holst L.B., Petersen M.W., Haase N. et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015;350:h1354. doi: 10.1136/bmj.h1354.
15. Jairath V., Kahan B.C., Gray A. et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet*. 2015;386(9989):137–144. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61999-1.
16. Odutayo A., Desborough M.J.R., Trivella M. et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(5):354–360. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30054-7.
17. Docherty A.B., O'Donnell R., Brunskill S. et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i1351. doi: 10.1136/bmj.i1351.
18. Meybohm P., Lindau S., Treskatsch S. et al. Liberal transfusion strategy to prevent mortality and anaemia-associated, ischaemic events in elderly non-cardiac surgical patients – the study design of the LIBERAL-Trial. *Trials*. 2019;20(1):101. doi: 10.1186/s13063-019-3200-3.
19. Cortés-Puch I., Wiley B.M., Sun J. et al. Risks of restrictive red blood cell transfusion strategies in patients with cardiovascular disease (CVD): a meta-analysis. *Transfus Med*. 2018;28(5):335–345. doi: 10.1111/tme.12535.
20. Hovaguimian F., Myles P.S. Restrictive versus Liberal Transfusion Strategy in the Perioperative and Acute Care Settings: A Context-specific Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*. 2016;125(1):46–61. doi: 10.1097/ALN.0000000000001162.
21. Mao T., Gao F., Han J. et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies for red blood cell transfusion after hip or knee surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7326. doi: 10.1097/MD.00000000000007326.
22. Mazer C.D., Whitlock R.P., Fergusson D.A. et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2133–2144. doi: 10.1056/NEJMoa1711818.
23. Mazer C.D., Whitlock R.P., Fergusson D.A. et al. Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1224–1233. doi: 10.1056/NEJMoa1808561.
24. Chong M.A., Krishnan R., Cheng D., Martin J. Should Transfusion Trigger Thresholds Differ for Critical Care

Versus Perioperative Patients? A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med.* 2018;46(2):252–263. doi: 10.1097/CCM.0000000000002873.

25. Aksel'rod B.A., Balashova E.N., Bautin A.E. et al. Clinical guidelines for red blood cell transfusion. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian journal of hematology and transfusiology.* 2018;4(63):372–435. (In Russ.) doi: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.

26. Gobatto A.L.N., Link M.A., Solla D.J. et al. Transfusion requirements after head trauma: a randomized feasibility controlled trial. *Crit Care.* 2019;23(1):89. doi: 10.1186/s13054-018-2273-9.

27. Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S. et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(5):471–482. doi: 10.1001/jama.2015.12.

28. Vlaar A.P., Oczkowski S., de Bruin S., et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):673–696. doi: 10.1007/s00134-019-05884-8.

29. Zilber A.P. Bleeding and haemotransfusion. Principles and methods of bloodless surgery. Petrozavodsk; Petrozavodsk University Press, 1999. 120 p. (In Russ.).

30. Zilber A.P. Ethical and legal problems of blood transfusion. Moscow; Ministry of Health of the Russian Federation, 2001. 20 p. (In Russ.).

31. Pasechnik I.N., Skobelev E.I. Blood-saving techniques in surgery: new opportunities. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2015;12:36–40. (In Russ.).

32. Kerimov A.A. Blood transfusion: is there an alternative? *Biomeditsina = Biomedicine.* 2004;3:3–11. (In Russ.).

33. Wu W.C., Schiffner T.L., Henderson W.G. et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes

in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2007;297(22):2481–2488. doi: 10.1001/jama.297.22.2481.

34. Slappendel R., Dirksen R., Weber E.W.G., van der Schaaf D.B. Algorithm to reduce allogenic red blood cell transfusions for major orthopedic surgery. *Acta Orthop Scand.* 2003;74(5):569–575. doi: 10.1080/00016470310017974.

35. Isbister J. Why Should Health Professionals be Concerned about Blood Management and Blood Conservation? *Updates in Blood Conservation and Transfusion Alternatives.* 2005;2:3–7.

36. Mueller M.M., Remoortel H.V., Meybohm P. et al. Patient Blood Management: Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* 2019;321(10):983–997. doi: 10.1001/jama.2019.0554.

37. Hapij I.H., Lopatin A.F., Fillipovskaja Zh.S. et al. Blood-saving technologies in the perioperative period and in non-surgical bleeding. *Tol'yattinskij meditsinskii konsilium = Tolyatti Medical Council.* 2011;3–4:168–173. (In Russ.).

38. Weber B.J., Kjelland C.B. The use of tranexamic acid for trauma patients? *CJEM.* 2012;14(1):53–56. doi: 10.2310/8000.2011.110525.

39. Mukhtar A., Salah M., Aboulfetouh F. et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1329–1334. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182120842.

40. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary/> (accessed: 13.03.2023).

41. Chen N., Hao C., Peng X. et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1001–1010. doi: 10.1056/NEJMoa1813599.

42. Arynov A.A., Chingisova Zh.K., Chursin V.V. Modern blood transfusion strategies. *Nauka o zhizni i zdorov'e = Life and health science.* 2020;2:94–103. (In Russ.) doi: 10.24411/1995-5871-2019-10089.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Вячеслав Аркадьевич Гольбрайх – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ golbrah@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2589-4322>

Сергей Сергеевич Маскин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Виктор Викторович Матюхин – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; victor.matyukhin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>,

Игорь Николаевич Климович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; klimovichigor1122@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7933-2635>

Василий Владимирович Александров – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; 79178304989@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-8934>,

Статья поступила в редакцию 21.03.2023; одобрена после рецензирования 08.02.2024; принята к публикации 06.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vyacheslav A. Holbreich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ golbrah@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2589-4322>

Sergey S. Maskin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Viktor V. Matyukhin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; victor.matyukhin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>

Igor N. Klimovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; klimovichigor1122@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7933-2635>

Vasily V. Alexandrov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; 79178304989@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-8934>

The article was submitted 21.03.2023; approved after reviewing 08.02.2024; accepted for publication 06.06.2024.

Анемия хронических заболеваний

Вера Юрьевна Павлова ✉, Elizaveta Владимировна Казаковцева

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Аннотация. Анемия хронических заболеваний (АХЗ) – патологический процесс, который развивается у пациентов с системным воспалением при большом спектре заболеваний как инфекционного, так и неинфекционного генеза. АХЗ занимает второе по распространенности место в мире после железодефицитной анемии (ЖДА) и является тем фактором, который усугубляет течение основного заболевания и увеличивает смертность. В патофизиологическом плане АХЗ является сложным многофакторным процессом и включает 3 основных механизма развития: увеличение выработки гепсидина, уменьшение образования эритропоэтина и угнетение нормального эритропоэза в костном мозге. Данные процессы запускаются под действием провоспалительных цитокинов. Отдельное внимание в статье уделяется универсальному гуморальному регулятору метаболизма железа – гепсидину. Для врача любой специальности представляется важным выявление АХЗ, проведение дифференциальной диагностики, позволяющей отличить АХЗ от других видов анемий (в том числе железодефицитной), установить возможное сочетание ЖДА и АХЗ, поскольку разные варианты анемий предполагают свои терапевтические подходы. От правильно подобранного лечения будет зависеть прогноз пациента. С целью верификации АХЗ проводится тщательный поиск основного заболевания, оцениваются показатели ОАК и показатели обмена железа. Основой терапевтического подхода к лечению АХЗ является лечение основного заболевания. Терапия данного вида анемии включает в себя применение препаратов железа, эритропоэтина и заместительной терапии компонентами крови.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний, цитокины, гепсидин, эритропоэтин, железодефицитная анемия

REVIEW ARTICLES

Review article

Anemia of chronic diseases

Vera Yu. Pavlova ✉, Elizaveta V. Kazakovtseva

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract. Anemia of chronic diseases (ACD) is a pathological process that develops in patients with systemic inflammation in a wide range of diseases of both infectious and non-infectious origin. ACD is the second most common disease in the world after iron deficiency anemia (IDA) and is a factor that aggravates the course of the underlying disease and increases mortality. Pathophysiologically, ACD is a complex multifactorial process and includes 3 main development mechanisms: an increase in the production of hepcidin, a decrease in the formation of erythropoietin and inhibition of normal erythropoiesis in the bone marrow. These processes are triggered by pro-inflammatory cytokines. Special attention in the article is paid to the universal humoral regulator of iron metabolism – hepcidin. For a doctor of any specialty it is important to identify ACD, conduct a differential diagnosis that allows one to distinguish ACD from other types of anemia (including iron deficiency), establish a possible combination of IDA and ACD, since different types of anemia require their own therapeutic approaches. The patient's prognosis will depend on the correct treatment. In order to verify ACD a thorough search for the underlying disease is carried out, CBC indicators and iron metabolism indicators are assessed. The basis of the therapeutic approach to the treatment of ACD is the treatment of the underlying disease. Therapy for this type of anemia includes the use of iron preparations, erythropoietin and replacement therapy with blood components.

Keywords: anemia of chronic disease, cytokines, hepcidin, erythropoietin, iron deficiency anemia

Анемический синдром имеет широкое распространение в клинической практике. Общим клиническим проявлением анемического синдрома любого генеза является снижение уровня гемоглобина и эритроцитов. Однако данный синдром имеет значительное количество различных патогенетических механизмов, что требует осуществления диагностического поиска и учета всех нюансов медикаментозной терапии. Достаточно частая ситуация, когда при выявлении данных лабораторных отклонений у специалистов изначально возникает лишь один патогенетический вариант, связанный с абсолют-

ным дефицитом железа. Такой подход зачастую приводит к неверной верификации диагноза. Действительно, лидирующие позиции по частоте причин развития анемического синдрома занимает железодефицитная анемия (ЖДА), но вторым по частоте регистрации патогенетическим механизмом развития анемии является анемия хронических заболеваний (АХЗ) [1, 2].

Данный патогенетический вариант анемии встречается при большом спектре патологических состояний, в ряде случаев именно он определяет как прогноз для пациента, так и эффективность проводимой

терапии. Исходя из самого названия патологического процесса, становится ясно, что данный вариант анемии наиболее часто развивается при состояниях, сопровождающихся частыми и/или длительными эпизодами воспалительных процессов [1, 2].

Такой вариант анемии регистрируется у пациентов с различными патологическими состояниями. Например, АХЗ регистрируется в 7,5–33,0 % случаев у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [3]. По данным результатов исследования клинического анализа крови у пациентов с ХОБЛ классическим патологическим отклонением длительное время считалось наличие симптоматического эритроцитоза. В течение последних лет отмечается увеличение частоты встречаемости анемического синдрома. По статистическим данным, анемия чаще регистрируется при тяжелых формах ХОБЛ. В исследовании ANTADIR у 2 524 больных с ХОБЛ, находившихся на длительной кислородной поддержке, выявление анемического синдрома составило у 12,6 % мужчин и 8,2 % женщин. По данным других исследований, у пациентов, получающих лечение на амбулаторном этапе, анемия была выявлена в 17 % случаев, симптоматический эритроцитоз – в 6 % случаев. В группе пациентов, находящихся на стационарном лечении, анемический синдром наблюдался у 33 % больных [4].

В группе пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в общей популяции, независимо от стадии ХБП, АХЗ регистрируется в 47 % случаев. У данной категории пациентов, получающих заместительные виды терапии, в частности гемодиализ, может присоединяться абсолютный дефицит железа вследствие кровопотери при использовании специальных фильтров для гемофильтрации. Соответственно у пациентов с ХБП может иметь место анемия смешанного характера [3].

При анализе показателей клинического анализа крови у пациентов с различными онкологическими заболеваниями данный вариант анемии регистрируется в среднем в 30–77 % случаев. Известный факт, что анемия снижает качество жизни больных с онкопатологией и выступает в качестве отрицательного прогностического фактора продолжительности жизни при большинстве видов опухолей [3].

Высокий риск развития АХЗ наблюдается при аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ), системном васкулите, и составляет в среднем 8–71 % [3]. Многочисленные исследования подтверждают, что при повышении гемоглобина даже на 1 г/л отмечается положительная динамика показателей качества жизни пациентов с РА [5].

Нередко анемический синдром регистрируется у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Г.П. Арутюнов отмечает, что при ХСН

около 50 % анемий могут расцениваться как АХЗ. Анемический синдром при ХСН значительно снижает качество жизни, ухудшает прогноз и увеличивает риск летального исхода [6].

В исследованиях SOLVD была выявлена отрицательная обратная связь уровня гематокрита и смертности при ХСН. Так, за 33 месяца у пациентов с гематокритом 40–44 %, 35–39 % и менее 35 % смертность составила 22, 27 и 34 % соответственно [6, 7]. В работе D. Silverberg выявлено, что снижение гематокрита на 1 % у пациентов с ХСН III–IV ФК ведет к повышению риску смерти на 11 % [6].

Прямо пропорциональная зависимость между прогрессированием диабетической нефропатии и вероятностью развития анемии наблюдается у больных с сахарным диабетом. Постепенное замещение почечной ткани на соединительную и увеличение уровня провоспалительных цитокинов способствуют развитию АХЗ в этой группе пациентов. Согласно клиническим исследованиям, анемия является предиктором общей и сердечно-сосудистой летальности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа независимо от наличия ХБП [3].

Анемия регистрируется у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 95 % случаев. Почти в 50 % случаев анемический синдром обусловлен именно АХЗ и примерно в 20–40 % случаев – ЖДА [8, 9]. У пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию (АРВТ), распространенность анемии составляет около 46 %. Независимо от количества CD-4+ и вирусной нагрузки анемия – неблагоприятный прогностический фактор, увеличивающий тяжесть течения ВИЧ-инфекции и вероятность летального исхода [8].

Патогенез АХЗ. В основе как ЖДА, так и АХЗ лежит изменения обмена железа. Железо является одним из значимых микроэлементов, участвующих во многих функциях в организме человека. Обмен железа в организме имеет определенные регуляторные механизмы. Одним из таких регуляторных процессов является белок гепсидин [10].

Гепсидин – 25-аминокислотный пептид, основным местом синтеза которого является печень. Данный гормон был впервые обнаружен и описан в 2001 г. как антибактериальный пептид (Hepcidin Antimicrobial Peptide), способный повреждать мембрану бактерий. Впоследствии было установлено, что гепсидин является отрицательным регулятором абсорбции железа в кишечнике, его мобилизации из депо и тем самым оказывает свою основную биологическую функцию – снижение уровня железа в кровеносном русле [1]. Данные процессы осуществляются за счет связывания гепсидина с белком ферропортином на мембране клеток депо железа, что приводит к интернализации и деградации этого белка. Имеются исследования, согласно которым при более высоких концентрациях гепсидина блокируется транспорт железа путем окклюзии ферропортина [10].

Регуляция уровня гепсидина происходит в ответ на изменение общего уровня железа, изменение интенсивности эритропоэза и в ответ на воспаление [10].

В рамках недавно проведенного исследования была выдвинута гипотеза о том, что циркулирующее железо, связанное с трансферрином, может влиять на формирование комплекса HFE с TfR2 на поверхности гепатоцитов. Под влиянием данного комплекса увеличивается продукция гепсидина через пока неизвестный внутриклеточный сигнальный путь [10].

В случае гипоксии или анемии низкое давление кислорода стимулирует фактор транскрипции, индуцируемый гипоксическими состояниями – HIF 1a (Hypoxia Inducible Factor 1a), который усиливает продукцию эритропоэтина почками. Под действием эритропоэтина увеличивается интенсивность эритропоэза, благодаря этому повышается потребность в железе. Этот процесс сопровождается мобилизацией железа из депо и усилением его абсорбции энтероцитами посредством понижения уровня гепсидина, несмотря на уровень железа в плазме [10].

Изменение концентрации гепсидина возникает и при системном воспалении. Одним из наиболее изученных медиаторов воспаления является интерлейкин 6 (IL-6). Под действием данного белка индуцируется сигнальный путь Jak/Stat, конечным эффектом которого является усиление экспрессии гена гепсидина. Еще одним положительным регулятором гепсидина является гемоювелин – белок, который синтезируется гепатоцитами, скелетной мускулатурой, сердечной мышцей и осуществляет воздействие на гепсидин через сигнальный каскад BMP/SMAD [10].

В настоящее время активно обсуждается роль таких факторов, как GDF 11 (growth differentiation factor 11), GDF15(growth differentiation factor 15), TWSG1(twisted gastrulation protein homolog 1), в качестве супрессоров синтеза гепсидина [10].

Анемия хронических заболеваний является специфическим защитным механизмом от инфекционных агентов. Большинство микроорганизмов нуждается в железе для осуществления нормальной жизнедеятельности. Так, уменьшение количества циркулирующего пула железа ограничивает способность к размножению и росту микроорганизмов, кроме того, оказывает положительное влияние на активацию врожденных иммунных путей, для обозначения которых был введен термин «nutritional immunity». Также установлено, что при снижении концентрации железа ограничивается пролиферация опухолевых клеток [1, 10].

Данный вариант анемии также имеет другое название – перераспределительная. Для прогрессирования многих патологических процессов в организме активно используются молекулы железа. АХЗ в данном случае является защитным механизмом, позволяющим изолировать молекулы железа, чаще всего в макрофагальной системе (рис. 1). В результате в кровотоке имеет место снижение уровня сывороточного железа и его высокая концентрация в системах депонирования (перераспределение между тканями организма) [3, 10].

Основным действующим звеном в развитии АХЗ являются различные цитокины. Они действуют в 3 направлениях: увеличивают выработку гепсидина, уменьшают выработку эритропоэтина, угнетают эритропоэз в красном костном мозге [3].

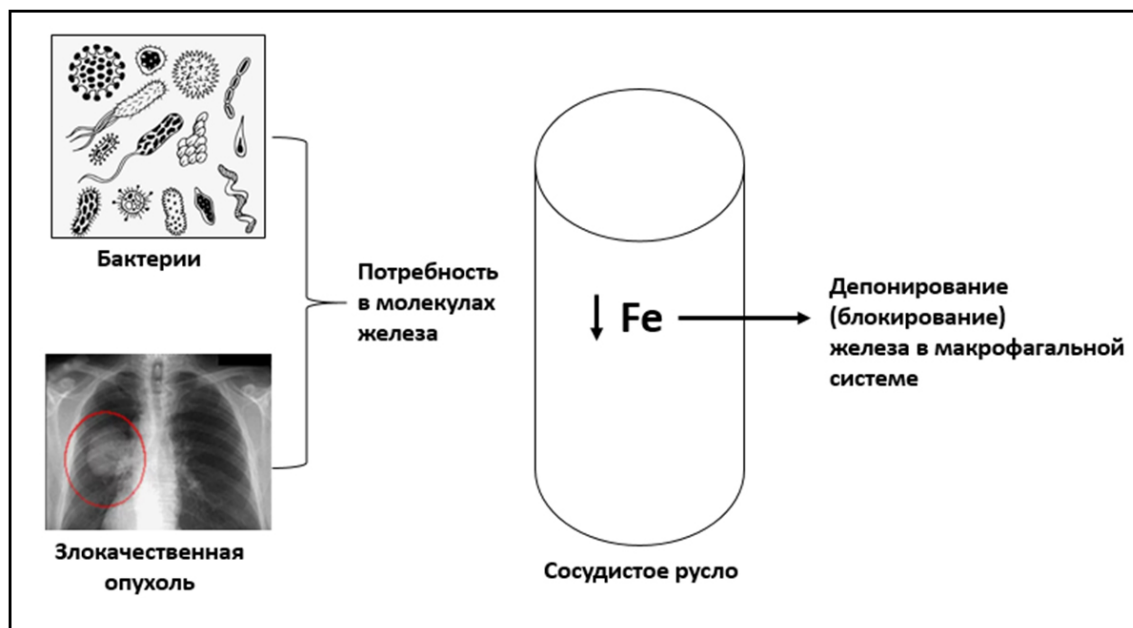


Рис. 1. Патогенез перераспределения концентрации железа при АХЗ

На фоне различных патологических процессов (воспалительных, онкологических и аутоиммунных заболеваний) происходит активация Т-клеток и моноцитов, которые продуцируют различные провоспалительные цитокины: ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10. Под их действием повышается уровень секреции гепсидина, что в свою очередь приводит к уменьшению абсорбции железа из просвета тонкого кишечника и соответственно снижению концентрации железа в крови. Это, в свою очередь, является одним из ведущих факторов, приводящих к нарушению функции эритропоэза [1, 3].

Угнетение эритропоэза также обусловлено негативным воздействием цитокинов (ИФН- γ - α , ФНО- α и ИЛ-1)

на клетки-предшественницы эритропоэза, что приводит к нарушению пролиферации и дифференцировки клеток эритроидного ростка кроветворения [1, 3].

Наличие повышенной секреции провоспалительных пептидов оказывает многогранное влияние на организм человека, в частности, на систему кроветворения. Данные молекулы способствуют уменьшению синтеза эритропоэтина, это происходит в результате повреждающего действия цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) и их токсичных радикалов на клетки почек, продуцирующих ЭПО. Такие патологические процессы приводят не только к снижению образования эритропоэтина, но и к нарушению его биологической активности [1, 3].

На рис. 2 представлен патогенез развития АХЗ.

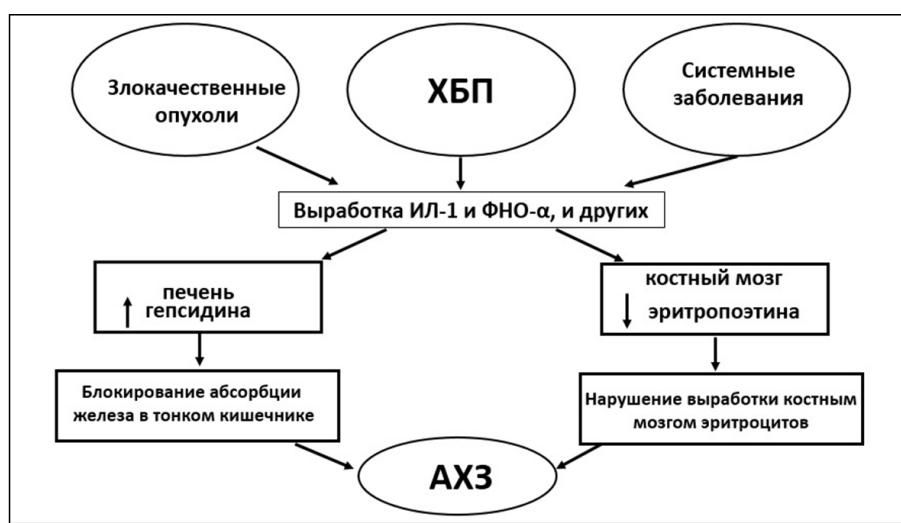


Рис. 2. Основные звенья патогенеза АХЗ

Особенности верификации диагноза. При верификации АХЗ необходимо помнить, что этот диагноз – исключение [11]. Особенностью АХЗ является тот факт, что данный вариант анемии всегда является процессом, возникающим на фоне других патологических состояний. Потому ведущим в верификации АХЗ является подробный диагностический поиск, включающий анамнез, лабораторные и инструментальные методы исследования. В случае если при полном спектре обследований не было выявлено основное заболевание, которое могло бы привести к данному патологическому процессу, то диагноз АХЗ маловероятен, но если оно подтверждается, то АХЗ необходимо дифференцировать от ЖДА [2].

При оценке показателей результатов клинического анализа крови не всегда возможно отдифференцировать ЖДА и АХЗ, в большинстве случаев в дебюте заболевания АХЗ обычно нормохромная и нормоцитарная, легкой или средней степени тяжести в зависимости от прогрессирования основного заболевания, но по мере течения заболевания она приобретает гипохромный и микроцитарный характер, что характерно для ЖДА [1, 3].

В связи с такой особенностью морфологической динамики необходим более глубокий спектр обследований данной категории пациентов для верификации диагноза. Следующим этапом в плане диагностики АХЗ является исследование показателей биохимического анализа крови, таких как уровень сывороточного железа, насыщение трансферрина железом, уровень растворимых рецепторов трансферрина (РРТФ), сывороточный ферритин, гепсидин. Уровень сывороточного железа и насыщение трансферрина железом – могут быть снижены как при АХЗ, так и при ЖДА, поэтому они не играют особой роли в дифференциальной диагностике данных патологических состояний [1, 3].

Ведущим дифференциальным критерием между обозначенными вариантами анемий является уровень растворимых рецепторов трансферрина (РРТФ), который при АХЗ остается близок к нормальному диапазону, при ЖДА значительно увеличивается. Еще одним из маркеров обмена железа является уровень трансферрина, при АХЗ его показатель оказывается нормальным или сниженным, при ЖДА данный показатель закономерно повышается [1].

Одним из значимых показателей обмена железа является ферритин, ответственный за депонирование данного микроэлемента в организме. По данным различных источников, нормальный уровень ферритина в сыворотке крови обычно составляет от 15 до 300 мкг/л. Ферритин участвует не только в обмене железа, но и

воспалении в качестве острофазового белка, поэтому у пациентов с АХЗ уровень сывороточного ферритина превышает верхние пределы референсных значений, при ЖДА его уровень значительно снижается [1, 2]. При ряде злокачественных новообразований ферритин является одним из вариантов онкомаркеров (табл. 1) [12].

Таблица 1

Рекомендуемые лабораторные тесты при обследовании больных группы повышенного риска возникновения онкологических заболеваний

Локализация опухоли (обнаруженной или предполагаемой)	Лабораторные тесты
Печень, поджелудочная железа	α-Фетопроtein, раковый эмбриональный антиген, СА 19-9, лактатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа-5, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза, ферритин, эластаза, паратиреоидный гормон
Молочная железа	Раковый эмбриональный антиген, муциноподобный раковый антиген, ферритин, лактатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа-5, амилаза, адренкортикотропный гормон
Легкие	Раковый эмбриональный антиген, нейронспецифическая енолаза, СА 19-9, β2-микроглобулин, ферритин, лактатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа-2, адренкортикотропный гормон, кортизол, паратиреоидный гормон
Гемобластозы	Раковый эмбриональный антиген, β2-микроглобулин, ферритин, общий анализ крови, миелограмма, цитохимическая реакция форменных элементов крови, белок Бенс – Джонса в моче, иммуноглобулины, определение парапротеинов в крови и моче

Характерным маркером, свидетельствующим о наличии у пациента АХЗ, является увеличение уровня гепсидина, при ЖДА данный показатель находится в пределах референсных значений. Но исследование данного показателя пока недоступно в повседневной медицинской практике, оно осуществляется только на уровне научных исследований [1].

Еще одним из возможных лабораторных признаков абсолютного дефицита железа является снижение количества железосодержащих гранул в эритроидных клетках – предшественниках костного мозга при специальной окраске (по Перлсу) [2].

В клинической практике нередко регистрируются случаи, когда на фоне АХЗ параллельно развивается

и абсолютный железодефицит. АХЗ с абсолютным дефицитом железа обнаруживается у больных с потерей крови при наличии, например, гастроинтестинальных и урологических злокачественных опухолей, маточных кровотечений, воспалительных заболеваний кишечника, гастроинтестинальных инфекций.

В соответствии с вышеперечисленными данными в реальной клинической практике для дифференциальной диагностики возможны различные клинические ситуации. У пациентов может возникнуть изолированно только ЖДА или АХЗ, но возможно и их сочетание [13].

В табл. 2 представлены основные и наиболее изученные лабораторные параметры для дифференциальной диагностики АХЗ, ЖДА и их сочетания.

Таблица 2

Лабораторные параметры и их значения для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний, железодефицитной анемии и их сочетания

Анемия Показатель	Референсные значения	АХЗ	ЖДА	АХЗ+ЖДА
Железо, мкмоль/л	Женщины: 4–24 Мужчины: 6–30	Уменьшено	Уменьшено	Уменьшено
Трансферрин, мг/дл (мкмоль/л)	200–360 (~2,3–4,4)	Уменьшен или в норме	Увеличен	Уменьшен
Коэффициент насыщения трансферрина, %	16–45	Уменьшено	Уменьшено	Уменьшено
Ферритин, нг/мл (пмоль/л)	Женщины: 10–150 (~22- 337) Мужчины: 18–360 (~40–808)	Нормальный или повышен	Уменьшен	Уменьшен или в норме
Растворимый рецептор трансферрина, мг/л	0,8–3,3	Нормальный	Повышенный	Нормальный или повышенный
Отношение рецептора трансферрина к логарифму ферритина	Нет	Низкий (<1)	Высокий(>2)	Высокий (>2)
Гепсидин	Нет	Повышен	Уменьшен	Разный

Особенности лечения. Лечение АХЗ включает адекватное лечение основного заболевания, при необходимости использование препаратов железа, применение эритропоэтина, переливание эритроцитосодержащих компонентов крови [3, 14].

Препараты железа целесообразно применять при АХЗ с доказанным абсолютным железodefицитом. Путь введения препаратов исключительно парентеральный, а именно внутривенный, поскольку при пероральном введении гепсидин будет блокировать абсорбцию железа в кишечнике. Одной из значимых ошибок введения пациентам с АХЗ является длительное и практически неэффективное назначение пероральных форм препарата в железа. В некоторых случаях, например, у пациентов с онкопатологией, это имеет прямое влияние на прогноз. Но даже при обеспечении достаточного количества железа для синтеза гемоглобина без достаточного количества ЭПО в костном мозге не будут синтезироваться эритроциты в нужном количестве, поэтому разумным решением будет совместное применение препаратов железа и эритропоэтина при АХЗ с признаками абсолютного железodefицита. При обычной АХЗ рекомендовано использование только эритропоэтина [3].

В настоящее время на рынке представлено несколько вариантов препаратов железа для внутривенного введения: железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, железа (III) гидроксид декстран, железа карбоксимальтозат, железа [III] гидроксид олигоизомальтозат [15].

При назначении любого из препаратов железа для внутривенного введения необходимо обязательно проводить расчет кумулятивной дозы. Для каждого конкретного препарата имеются свои особенности расчета в соответствии с инструкцией к лекарственному средству. Одной из ведущих ошибок при использовании данных препаратов является неадекватная (недостаточная) дозировка.

Вторым терапевтическим компонентом являются стимуляторы эритропоэза.

Кроме непосредственного эффекта – стимуляции синтеза эритроцитов, данный гормон обладает рядом важных лечебных и проективных эффектов, в частности:

- подавляет провоспалительные цитокины, защищает клетки от апоптоза и способствует заживлению раневых поверхностей;

- обладает нейропротективным свойством – уменьшает площадь поражения мозга на 50–75 % (показано в эксперименте) [16, 17];

- обладает кардиопротективным действием за счет увеличения уровня гемоглобина и опосредованного воздействия на клетки миокарда – увеличивает фракцию выброса желудочков, улучшает перфузию миокарда и, как следствие, уменьшает площадь ишемии и повреждения миокарда;

- препараты рЭПО могут вызывать экспрессию про- или антиапоптотических генов в сердце и тем самым защитить миокард от повреждения [18];

- показано супрессорное действие ЭПО в отношении TNF- α , который индуцирует эндотелин-1, в результате чего увеличивается общая антиоксидантная активность клеток [19].

Показанием к назначению эритропоэтинов является уровень гемоглобина <100 г/л. Наиболее эффективна терапия ЭПО анемического синдрома, обусловленного наличием таких патологических состояний, как ХБП, злокачественные новообразования, лейкозы, РА, что также приводит к снижению потребности в гемотрансфузиях [3].

В клинической практике могут использоваться различные молекулы эритропоэтинов, в частности, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета [20].

В настоящее время рекомендованы различные схемы терапии (по дозировке и кратности введению препаратов ЭПО). Положительный эффект от приводимой терапии (увеличение уровня гемоглобина) следует ожидать не ранее 4 недель [2].

При использовании ЭПО важно соблюдать целевой уровень гемоглобина не выше 110 г/л, для минимизации риска тромбообразования [3, 14].

В зависимости от клинической ситуации и результатов лабораторных исследований будет определяться терапевтическая тактика (рис. 3).

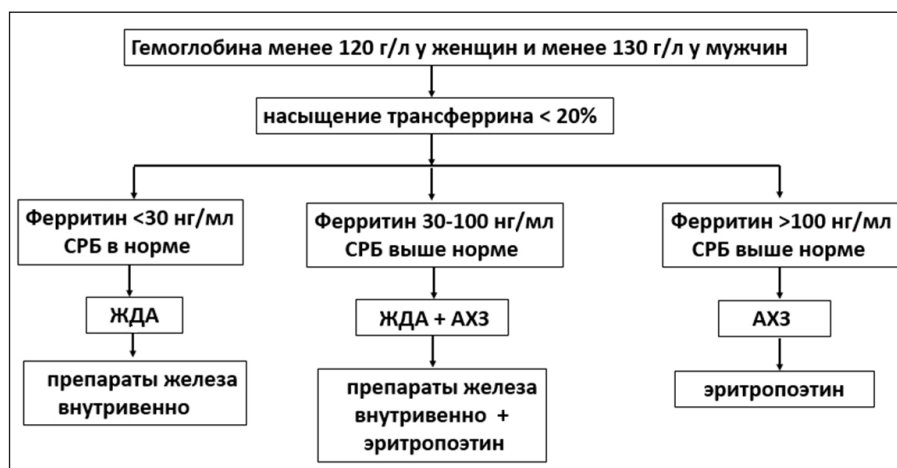


Рис. 3. Терапевтическая тактика анемий

Заместительную терапию эритроносодержащими компонентами крови (эритроцитарной массой или отмытыми эритроцитами) проводят только в случае регистрации анемии тяжелой степени тяжести, **сопровождающейся гипоксией органов и тканей** [3].

В настоящее время завершен ряд клинических исследований препаратов, воздействующих на цитокины, которые являются важным звеном в патогенезе системного воспаления, и, следовательно, в развитии АХЗ. Например, у пациентов с РА на фоне приема тоцилизумаба (антитела к ИЛ-6) и ингибиторов ФНО было установлено нарастание уровня гемоглобина и снижение содержания гепсидина. Аналогичные данные были получены при применении сирикумаба, также являющегося антителом к ИЛ-6 [21].

В настоящее время успешно разрабатываются терапевтические подходы, направленные как на прямое, так и на косвенное снижение количества гепсидина – главного регулятора железа. Проводимые исследования выглядят многообещающе, однако требуют доработки [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хронических заболеваниях имеется высокий риск развития АХЗ. Анемия на фоне основного заболевания снижает качество жизни, ухудшает прогноз и увеличивает риск летального исхода. Ключевым моментом в развитии данного варианта анемии являются различные цитокины. Есть несколько направлений, в рамках которых они действуют. Одним из таковых является повышение уровня гепсидина. Успех в лечении АХЗ напрямую зависит от результативности лечения основного заболевания. Помимо лечения основного заболевания, в терапии данного патологического состояния применяются препараты железа (вводимые парентерально), эритропоэтин и гемотрансфузии. Разработка методов лечения, контролирующих уровень гепсидина, является перспективным направлением в современной медицине.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ершов В.И., Гадаев И.Ю., Соломахина Н.И. и др. Роль белка гепсидина в развитии анемии хронических заболеваний у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2017;95(10):869–874. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-869-874>.
2. Madu A.J., Ughasoro M.D. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):1–9. doi: 10.1159/000452104.
3. Куркина Н.В., Горшенина Е.И., Чегодаева Л.В., Полагимова А.В. Анемия хронических заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(3):347–354. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354.
4. Будневский А.В., Есауленко И.Э., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г. Анемии при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2016;88(3):96–99. doi: 10.17116/terarkh201688396-99.
5. Han C., Rahmon M.U., Doyle M.K. et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2007;34:2177–2182.
6. Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. *Доктор.Ру*. 2019;2:31–36. doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36.
7. Быкова О.В., Орлова Н.В., Соловьева М.В. Ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью: акцент на анемический синдром. *Справочник поликлинического врача*. 2018;1:18–21.
8. Redig A.J., Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;1:377–381. doi: 10.1182/asheducation2013.1.377.
9. Frosch A.E.P., Ayodo G., Odhiambo E.O. et al. Iron Deficiency is Prevalent among HIV-Infected Kenyan Adults and is Better Measured by Soluble Transferrin Receptor than Ferritin. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(2):439–444. doi: 10.4269/ajtmh.18-0208.
10. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 147 с.
11. Beladan C.C., Botezatu S.B. Anemia and Management of Heart Failure Patients. *Heart Failure Clin*. 2021;17(2):195–206. doi: 10.1016/j.hfc.2020.12.002.
12. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы: руководство для врачей. Под ред. А.И. Карпищенко. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 976 с.: ил. doi: 10.33029/9704-6690-2-MLD-2023-1-976.
13. Рукавицын О. А. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 352 с.
14. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии хронических заболеваний. URL: <https://kurl.ru/PyufL> (дата обращения: 02.11.2023).
15. Национальное гематологическое общество. Национальное общество детских гематологов, онкологов. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1?ysclid=lxbtzm71uz847402434 (дата обращения: 13.06.2024).
16. Brines M. L., Ghezzi P., Keenan S. et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(19):10526–10531.
17. Oster H.S., Hoffman M., Prutchi-Sagiv S. et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions. *IMAJ*. 2006;8:703–706.
18. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J. Clin. Invest*. 2003;112(7):999–1007.
19. Yang W.S., Chang J.W., Han N.J., Park S.K. Darbepoetin alfa suppresses tumor necrosis factor- α -induced endothelin-1 production through antioxidant action in human aortic endothelial cells: role of sialic acid residues. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(10):1242–1251.

20. Ассоциация нефрологов. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2?ysclid=lxbuu80q93498870304. (дата обращения: 13.06.2024).

21. Миронова О.Ю., Панферов А.С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1349–1354. doi: 10.26442/00403660.2022.12.201984.

REFERENCES

1. Ershov V.I., Gadaev I.Yu., Solomakhina N.I. et al. The role of protein in the development of chronic disease anemia in patients with chronic cardiac failure. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(10):869–874. (In Russ.) doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-869-874>.

2. Madu A.J., Ughasoro M.D. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):1–9. doi: 10.1159/000452104.

3. Kurkina N.V., Gorshenina E.I., Chegodaeva L.V., Polagimova A.V. Anemia of Chronic Diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2021;14(3):347–354. (In Russ.) doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354.

4. Budnevsky A.V., Esaulenko I.E., Ovsyannikov E.S., Zhusina Yu.G. Anemias in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(3):96–99. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688396-99.

5. Han C., Rahmon M.U., Doyle M.K. et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2007;34:2177–2182.

6. Tkachenko E.I., Borovkova N.Yu., Buyanova M.V. Anemia in Patients with Chronic Heart Failure: A View of Pathogenesis and Treatment Options. *Doctor.Ru*. 2019;2:31–36. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36.

7. Bykova O.V., Orlova N.V., Soloveva M.V. Management of patients with chronic heart failure: an emphasis on anemic syndrome. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Polyclinic Doctor's Handbook*. 2018;1:18–21. (In Russ.).

8. Redig A.J., Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;1:377–381. doi: 10.1182/asheducation2013.1.377.

9. Frosch A.E.P., Ayodo G., Odhiambo E.O. et al. Iron Deficiency is Prevalent among HIV-Infected Kenyan Adults and is Better Measured by Soluble Transferrin Receptor than

Ferritin. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(2):439–444. doi: 10.4269/ajtmh.18-0208.

10. Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases. Moscow, GEOTAR-Media, 2020. 147 p. (In Russ.).

11. Beladan C.C., Botezatu S.B. Anemia and Management of Heart Failure Patients. *Heart Failure Clin*. 2021;17(2):195–206. doi: 10.1016/j.hfc.2020.12.002.

12. Medical laboratory diagnostics: programs and algorithms: a guide for doctors. A.I. Karpishchenko (Ed.). 4th ed., revised, and additional. Moscow, GEOTAR-Media, 2023. 976 p. ill. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-6690-2-MLD-2023-1-976

13. Rukavitsyn O.A. Anemia. A short guide for practitioners of all specialties. 2nd edition, revised, and additional. Moscow, GEOTAR-Media, 2021. 352 p. (In Russ.).

14. Rumyantsev AG, Maschan AA. Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of anemia of chronic diseases. (In Russ.) URL: <https://kurl.ru/Pyufl> (accessed: 02.11.2023).

15. National Hematological Society. National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. Iron-deficiency anemia. Clinical guideline. 2021. (In Russ.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schem a/669_1?ysclid=lxbtzm71uz847402434 (accessed: 13.06.2024).

16. Brines M. L., Ghezzi P., Keenan S. et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(19):10526–10531.

17. Oster H.S., Hoffman M., Prutchi-Sagiv S. et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions. *IMAJ*. 2006;8:703–706.

18. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J. Clin. Invest*. 2003;112(7):999–1007.

19. Yang W.S., Chang J.W., Han N.J., Park S.K. Darbeoetin alfa suppresses tumor necrosis factor- α -induced endothelin-1 production through antioxidant action in human aortic endothelial cells: role of sialic acid residues. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(10):1242–1251.

20. Association of Nephrologists. Chronic kidney disease. Clinical practice guidelines. 2021. (In Russ.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2?ysclid=lxbuu80q93498870304. (accessed: 13.06.2024).

21. Mironova O.Yu., Panferov A.S. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and prospects. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2022;94(12):1349–1354. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.12.201984.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

В.Ю. Павлова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия; ✉ vera.4447.kem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3099-5179>,

Е.В. Казаковцева – студентка, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия, elizavetakazakovtseva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 03.12.2023; одобрена после рецензирования 05.06.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

V.Y. Pavlova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia; ✉ vera.4447.kem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3099-5179>

E.V. Kazakovtseva – student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia, elizavetakazakovtseva@yandex.ru

The article was submitted 03.12.2023; approved after reviewing 05.06.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Внутрипузырные методы лечения гиперактивного мочевого пузыря (обзор литературы)

С.В.Поройский¹, Д.В.Перлин^{1,2}, Н.А.Гончаров^{1,3}✉, А.А.Кузнецов¹, Е.А. Морозов¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский областной уронефрологический центр, Волжский, Россия

³ Волгоградская областная клиническая больница №1, Волгоград, Россия

Аннотация. В данной статье приводятся обобщенные литературные данные о лечении гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). Рассматриваются основные методы лечения ГМП: применение М-холинолитиков, биологическая обратная связь (БОС-терапия), внутрипузырные методики. Наибольший научно-практический интерес представлен инвазивными методами лечения. Внутрипузырные методы, такие как внутрипузырный электрофорез оксибутинина, введение капсаицина и розиферанотоксина, не имеют массового клинического применения. Напротив, внутрипузырные (внутридетрузорные) инъекции ботулотоксина типа А активно используются с хорошим клиническим эффектом, но для их введения необходимо анестезиологическое пособие со всеми рисками. Возможны также внутрипузырные введения ботулотоксина типа А с помощью инстилляций, но на сегодняшний день имеется ограниченное количество работ, изучающих данную методику, что показывает необходимость дальнейших исследований по данной теме.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, ботулотоксин типа А, инстилляции

REVIEW ARTICLES

Review article

Intravesical methods of treatment upon overactive bladder (literature review)

S.V. Poroykiy¹, D. V. Perlin^{1,2}, N. A. Goncharov^{1,3}✉, A. A. Kuznetsov¹, E. A. Morozov¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Regional Urology Center, Volzhsky, Russia

³ Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia

Abstract. In this article we come across generalized literature data devoted to treatment of overactive bladder (OAB). We look through basic methods of OAB treatment: application of M-cholinolytics and their disadvantages, BBC-therapy, and also intravesical methods. Intravesical methods like intravesical Oxibutane electrophoresis, Capsaicin and Rosipheranotoxine injections are not clinically widespread. However intravesical (intradetrusor) injections of Botulotoxine type A are used in an active way with nice clinical effects, but are demanding general anaesthesia with all its risks. The number of clinical trials devoted to Botulotoxine A intravesical usage via instillations is limited, thus demanding additional researches.

Keywords: overactive bladder, Botulotoxine type A, instillations

ВВЕДЕНИЕ

Недержание мочи является медицинской и социально значимой проблемой, которая широко распространена в популяции и значительно влияет на качество жизни пациентов. Согласно опубликованным данным Patel и соавт. распространенность недержания мочи у женщин в США составляет 61,8 %, что соответствует более 78 млн женщин. Среди них 22 % имели ургентное недержание и 31,3 % – смешанные формы [1]. Ургентное недержание мочи является одной из форм проявления гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

Гиперактивный мочевой пузырь – клинический синдром, определяющий ургентное мочеиспускание (в сочетании или без ургентного недержания мочи),

которое обычно сопровождается учащенным мочеиспусканием и ноктурией (мочеиспусканием в период от засыпания до пробуждения) [2]. Распространенность ГМП составляет около 17 %, и данное состояние возникает независимо от пола и в возрасте старше 40 лет [3]. В России распространенность симптомов ГМП у женщин составляет около 16 %, в городской популяции – 38 %. Общая распространенность ГМП в России ~10,5 млн человек, из них 36 % (~3,7 млн человек) с императивным недержанием мочи [4]. У пациентов с ГМП может встречаться депрессия, в 27,5 % у них возникают сексуальные расстройства, значительно снижается качество жизни и становится хуже производительность труда [5, 6]. Данные причины являются

социально значимыми, потому что связь пациента с туалетом не позволяет в полной мере выполнять свои обязанности, а ночные пробуждения значительно ухудшают качество сна и могут приводить к обострению других хронических заболеваний и депрессивным состояниям [7]. Результаты эпидемиологических исследований показали, что ГМП входит в группу наиболее распространенных заболеваний, а с возрастом частота встречаемости ГМП может достигать 40 %, что по частоте встречаемости опережает такие патологические состояния, как сахарный диабет (СД), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, остеопороз [8, 9].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Лечение ГМП является сложной задачей и состоит из нескольких пунктов. Лечение необходимо начинать с коррекции сопутствующих заболеваний и образа жизни пациента. Следующим пунктом является поведенческая терапия и тренировка мочевого пузыря (мочеиспускание по времени). К терапевтическим методам лечения относится тренировка мышц тазового дна с возможной их электростимуляцией, а для улучшения контроля мышц используется зрительный или слуховой контроль – БОС-терапия (метод биологической обратной связи) [10].

БОС-терапия является достаточно эффективным методом лечения и способствует уменьшению симптомов ГМП и улучшению качества жизни у 62 % пациентов, но при отказе от дальнейшего лечения приводит к возвращению симптомов [11].

Чрезкожная и накожная стимуляция большеберцового нерва – достаточно эффективный метод лечения, позволяющий уменьшить количество мочеиспусканий и urgency, что по данным исследований сопоставимо с применением М-холинолитиков [12, 13, 14].

М-холинолитики являются основными препаратами для лечения ГМП [15]. При стимуляции М₃-рецепторов ацетилхолином происходит гидролиз фосфоинозитола и увеличение концентрации ионов кальция внутри клетки, что в итоге приводит к сокращению гладкой мускулатуры [16, 17]. Согласно Российским клиническим рекомендациям по недержанию мочи и гайдлайну Европейской ассоциации урологов (EAU) 2022 г., назначение М-холинолитиков входит в терапию первой линии лечения ГМП, уровень доказательности – 1, уровень рекомендательности – А. Основными препаратами данной группы являются толтеродин, троспия хлорид, солифенацин, фезотерадин и оксибутинин [18, 19]. Применение М-холинолитиков способствует улучшению состояния у 60–70 % пациентов. Продольное исследование базы данных анализатора заболеваний показало увеличение частоты прекращения лечения антихолинэргическими средствами с 74,8 % в течение одного года до 87 %

в течение трех лет [20]. Данному явлению способствует низкий уровень эффективности (41,3 %), нежелательные явления (22,4 %), стоимость (18,7 %), хотя более высокие показатели приверженности наблюдались, когда лекарства предоставлялись пациентам бесплатно [21]. Длительный прием препаратов вызывает большое количество побочных эффектов (сухость во рту, запоры), достигающих до 50 % и способствуют отказу пациентов от проводимого лечения [22]. К сожалению, терапия М-холинолитиками не приводит к стойкому излечению пациентов с ГМП. Уродинамические исследования показывают, что гиперактивность детрузора не всегда проявляется при данном состоянии, поэтому лечение М-холинолитиками не всегда будет эффективным [23].

При неэффективности консервативной терапии лечения ГМП больным показана внутривезикулярная терапия. Существует большое количество исследований по данному способу лечения ГМП. При ГМП для внутривезикулярного введения используют капсаицин и розиферанотоксин [24, 25]. Механизм действия заключается в блокаде ванилоидных рецепторов, находящихся на конце немиелизированного С-волокна нервных окончаний. Этот вид рецепторов находится в субэпителиальном слое и представляет собой мембранный ионный канал. В эксперименте на животных было показано, что после внутривезикулярного введения смеси лидокаина и капсаицина отмечалось полное подавление сократительной способности мочевого пузыря у здоровых животных и восстановление физиологической мышечной активности у животных с ГМП [26]. Капсаицин и розиферанотоксин вводятся под наркозом или с предварительным введением в мочевой пузырь раствора лидокаина, так как их инстилляции болезненны. Положительный эффект наблюдается на протяжении 3–12 месяцев, что впоследствии требует повторного введения препарата [27, 28].

Weese D.L. и соавт. описали лечение ГМП с помощью инстилляции водного раствора оксибутинина [29]. Данная схема включала в себя катетеризацию мочевого пузыря 2–3 раза в день с интравезикулярным введением смеси, содержащей 5 мг оксибутинина в 30 мл стерильной воды. По данным авторов, эффективность данного метода лечения составила 55 %.

Для повышения эффективности лечения ГМП Аль-Шукри С.Х. и др. предложили инстиллировать смесь, содержащую оксибутинина гидрохлорид, димексид и водный раствор поливинилового спирта при следующем соотношении компонентов: массовая доля оксибутинина гидрохлорид – 0,020–0,025; димексид – 20,0–25,0; поливиниловый спирт – 5,0–15,0; вода – остальное. Данную смесь вводили в полость мочевого пузыря однократно, через день – объемом 20 мл до исчезновения клинических признаков заболевания. В данной смеси димексид

способствует проникновению через кожу и слизистую ряда лекарственных веществ, однако и сам обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим свойством. Курс лечения составлял 10 процедур. При данном методе лечения отмечалось улучшение в 74 % случаев и эффект сохранялся на протяжении 3 месяцев. При данной методике пациенты испытывали минимальные отрицательные моменты, связанные с катетеризацией мочевого пузыря. Недостатками данного метода являлось кратковременность воздействия препарата на стенку мочевого пузыря и частые катетеризации [30].

Еще одним из способов доставки лекарственных препаратов в ткани является электрофорез. Для лечения ГМП применяется наружный и внутритканевой электрофорез с оксibuтинином. В полость мочевого пузыря вводится электрод (анод) и 100 мл смеси лекарственных препаратов: 90 мл дистиллированной воды, 5 мг порошка оксibuтинина, 5 мл 2%-го раствора трентала, растворы витаминов В6 и В12. Длительность процедуры составляет 20 минут при силе тока 15 мА. Электрофорез проводится по 2 процедуры в неделю с равными промежутками, продолжительностью 5 недель. Проведенное исследование показало, что внутривезикулярное введение оксibuтинина с помощью электрофореза позволяет значительно улучшить состояние пациентов в 65 % случаев, уменьшить число мочеиспусканий и эпизодов ургентного недержания мочи. Длительность ремиссии в среднем составила 7 месяцев [17, 31]. Среди наиболее значимых нежелательных явлений пациенты отмечали периодический дискомфорт, связанный с катетеризацией уретры для инстилляций [17, 31]. Однако применение данного способа введения лекарственных препаратов ограничено отсутствием стандартных растворов для внутривезикулярного введения.

Согласно рекомендациям EAU 2022 и Российским клиническим рекомендациям по недержанию мочи введение ботулотоксина типа А (БТА) является наиболее эффективным методом лечения при ГМП [19, 32]. В урологии БТА впервые применил Dykstra и соавторы в 1988 году для лечения детрузорно-сфинктерной диссинергии у 11 пациентов со спинальной травмой [33]. В настоящее время показанием для применения БТА являются: идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря при неэффективности М-холинолитиков или их непереносимости, нейрогенный мочевой пузырь с гиперактивностью детрузора, детрузорно-сфинктерная диссинергия [34, 35]. Согласно многочисленным клиническим исследованиям ботулинотерапия имеет высокую эффективность при ГМП [36].

БТА блокирует передачу импульса от нервного окончания к мышечным волокнам, воздействуя на процесс выброса нервным окончанием нейромедиатора ацетилхолина из везикул. Направленный транспорт осуществляется распознаванием и связыванием за счет

белков SNARE, встроенных в мембраны. Нервные клетки имеют многочисленные и функционально различные контакты с другими клетками. Для обеспечения этого контакта существует механизм направленного транспорта внутриклеточных везикул. Например, таким образом, происходит передача нейро-мышечного импульса от нейрона к мышце. Происходит транспорт нейромедиатора в нервное окончание к пресинаптической мембране, где он сохраняется и высвобождается при возбуждении нейрона путем слияния везикулы с пресинаптической мембраной. БТА нарушает такое связывание, блокируя процесс выброса нейромедиатора ацетилхолина двигательными нейронами [37, 38, 39, 40].

Воздействие БТА можно разделить на следующие стадии:

- первая стадия – связывание БТА с терминальной аксона;
- вторая стадия – проникновение связанного токсина в цитоплазму с образованием мембранного пузырька;
- третья стадия – высвобождение легкой цепи в цитозоль клетки путем изменения рН в кислую сторону трансмембранных каналов за счет аминоконца тяжелой цепи БТА;
- четвертая стадия – блокада высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов с помощью легкой цепи БТА с цинк-эндопептидазной активностью, что приводит к разрушению белка SNAP 25 и образованию сливного транспортного комплекса. Клинически отмечается выраженное расслабление мышечных волокон, в которые было произведено введение БТА [41].

Время действия препарата на скелетную мускулатуру 3–6 месяцев, гладкую мускулатуру значительно дольше – от 6 до 12 месяцев. В этот промежуток времени происходит процесс реиннервации в денервированных мышцах за счет формирования латеральных отростков нервных окончаний, что в итоге приводит к восстановлению мышечных сокращений. Однако отростки эффективны частично и впоследствии регрессируют, в то время как первичная нейромышечная передача активизируется [23].

Действие БТА не ограничивается эфферентными механизмами. БТА обладает и центральным действием. Мышечная релаксация прекращает активацию периферических ноцирецепторов и, соответственно, патологическую импульсацию по болевым С- и А-δ-волокам, что приводит к уменьшению гипервозбудимости периферических ноцицептивных нейронов в тригеминальных или спинальных ганглиях и, таким образом, уменьшает периферическую сенситизацию.

Еще одним механизмом действия БТА является блокада высвобождения воспалительных нейромедиаторов (субстанция Р, кальцитонин-ген связанный

пептид, нейрокинин), также уменьшается экспрессия рецепторов, ассоциированных с афферентными (чувствительными) путями [42, 43]. Тем самым оказывается влияние как на периферическую, так и на центральную сенситизацию, которая играет ведущую патогенетическую роль при таких заболеваниях, как хроническая мигрень или некоторые виды дисфункций мочевого пузыря [40, 44, 45, 46].

В настоящее время активно дискутируется доза вводимого БТА для наступления максимального клинического эффекта с минимальными побочными явлениями. Вводимая доза составляет от 5 до 12 ЕД/кг массы тела [41]. При ГМП наиболее часто используемой дозой БТА является 100 ЕД [19, 32]. Данная доза считается оптимальным соотношением безопасности и эффективности. У больных с ГМП отмечаются всплески подъема внутрипузырного давления больше 40 см водного столба, поэтому введение БТА является патогенетическим методом лечения для снижения внутрипузырного давления [47]. По данным исследования DIGNITY у пациентов, получивших лечение БТА, отмечается увеличение цистометрической емкости, уменьшение амплитуды внутрипузырного давления [48]. Стандартная методика введения БТА заключается во введении препарата в стенку мочевого пузыря в 25–30 точек по 0,5 мл в каждую точку при разведении 100 ЕД БТА на 20 мл 0,9%-м раствором хлорида натрия [19, 49]. Однако и данная методика имеет свои недостатки. Для внутрипузырной инъекции БТА необходимы следующие условия: госпитализация пациентов в стационар, полный комплекс лабораторного и инструментального обследования, оборудованная операционная со штатом специалистов, анестезиологические пособия с применением спинномозговой анестезии или внутривенного наркоза, наблюдение в палатах пробуждения после анестезии. Все вышперечисленное ведет к значительным экономическим затратам и увеличению риска различных осложнений, в том числе не связанных с основным заболеванием. При стандартной методике препарат вводится в толщу детрузора на глубину 2 мм, но рассчитать глубину введения препарата достаточно сложно из-за изменения толщины стенки мочевого пузыря в зависимости от его наполнения, поэтому при таком методе введения в стенку мочевого пузыря оказывается около 25–33 % препарата БТА и около 18 % оказывается в паравезикальной клетчатке [49].

Любое инвазивное вмешательство значительно повышает риск возникновения инфекционных осложнений и увеличивает объем остаточной мочи, что может потребовать назначения антибактериальных препаратов. Одним из осложнений стандартной методики является появление остаточной мочи. Поэтому перед введением препарата пациентов обучают методике интермиттирующей самокатетеризации. Сложность

введения препарата, возможность возникновения серьезных осложнений, в том числе жизнеугрожающих, обуславливают необходимость в поиске новых малоинвазивных способов введения БТА в стенку мочевого пузыря [36, 50]. В метаанализе, включавшем 21 исследование, показаны положительные и отрицательные стороны инъекционного и инстилляционного методов лечения ГМП [36].

Ботулотоксин типа А представляет собой крупномолекулярный белок, который не может пройти через клеточную мембрану уротелия и воздействовать на нервное сплетение, если его не ввести под указанный слой стенки мочевого пузыря [51]. Tuagi P. и соавторы обнаружили, что БТА может быть инкапсулирован в липосому и данный комплекс может проникать через мембрану уротелия [52]. Двухслойная структура липосом способна прикрепляется к мембране люминальных клеток мочевого пузыря. Было показано, что только введение одних липосом облегчает симптомы гиперчувствительности мочевого пузыря у крыс [53].

Ботулотоксин типа А, инкапсулированный в липосомы, способствует облегчению симптомов ГМП, вызванных уксусной кислотой, и уменьшает воспалительную реакцию и экспрессию SNAP25 [53]. БТА может быть доставлен в уротелиальные клетки путем инкапсуляции в липосомы и слияния с фосфолипидами клеточной мембраны без инъекционной травмы [50].

Кюо и соавторы провели пилотное исследование на 24 пациентах, которым в полость мочевого пузыря вводился липотоксин, содержащий 80 мг липосом и 200 ЕД БТА. Через месяц процедуру повторяли, если первая доза не дала значимого улучшения. Через месяц проводили оценку результата, который показал статистически значимое уменьшение частоты мочеиспусканий, без увеличения количества остаточной мочи и инфекционных осложнений [54]. Последующее исследование показало, что при инстилляции липосом с БТА у 50 % пациентов отмечалось уменьшение симптомов ГМП [50]. Короткая терапевтическая продолжительность действия данной смеси при лечении ГМП может ограничивать широкое клиническое применение этого подхода к лечению в реальной практике.

Ограничение действия смесей при внутрипузырном введении обусловлено особенностью строения внутренней эпителиальной оболочки мочевого пузыря. Технические усовершенствования в рецептуре и способе введения, а также в дозировке БТА могут увеличить скорость клинического ответа в будущем [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ГМП является сложной задачей, на что указывает ежегодный рост числа публикаций по данной проблеме и постоянный поиск новых методов лечения. Имеющиеся медикаментозные препараты, такие как М-холинолитики, дают большое количество

побочных эффектов, что способствует отказу пациентов от лечения. Среди инвазивных методов лечения наибольший эффект дает введение в толщу детрузора БТА, но для его введения необходимо анестезиологическое пособие, что увеличивает риски возникновения осложнений, связанных с анестезией, и требует госпитализации в стационар. Многообещающим показал себя внутривезикулярный способ введения липосом с БТА, но эффективность данного способа была равна плацебо. Поэтому необходим поиск новых энхансеров для увеличения биодоступности БТА в детрузор, что будет способствовать увеличению комплаентности лечения, уменьшению побочных эффектов и стоимости лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Patel U.J., Godecker A.L., Giles D.L., Brown H.W. Updated Prevalence of Urinary Incontinence in Women: 2015-2018 National Population-Based Survey Data. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2022;28(4):181–187. doi: 10.1097/SPV.0000000000001127.
2. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003;61(1):37–49. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02243-4.
3. Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001;87(9):760–766. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x.
4. Pushkar D.Yu. Overactive bladder in women. Moscow, MEDpress-inform, 2003. (In Russ.).
5. Coyne K.S., Sexton C.C., Irwin D.E. et al. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int.* 2008;101(11):1388–1395. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07601.x.
6. Lai H.H., Shen B., Rawal A., Vetter J. The relationship between depression and overactive bladder/urinary incontinence symptoms in the clinical OAB population. *BMC Urol.* 2016;16(1):60. doi: 10.1186/s12894-016-0179-x.
7. Sacco E., Tienforti D., D'Addessi A. et al. Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. *Open Access J Urol.* 2010;2:11–24. doi: 10.2147/oru.s4166.
8. Шарвадзе Г.Г., Марданов Б.У., Яндиева Р.А., Мамедов М.Н. Гиперактивность мочевого пузыря в терапевтической практике: связь с кардиометаболическими нарушениями. *Профилактическая медицина.* 2018;21(6):124–129. doi: 10.17116/profmed201821061124.
9. Coyne K.S., Sexton C.C., Thompson C.L. et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int.* 2009;104(3):352–360. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08427.x.
10. Leonardo K., Seno D.H., Mirza H., Afriansyah A. Biofeedback-assisted pelvic floor muscle training and pelvic electrical stimulation in women with overactive bladder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *NeuroUrol Urodyn.* 2022;41(6):1258–1269. doi: 10.1002/nau.24984.
11. Alouini S., Memic S., Couillandre A. Pelvic Floor Muscle Training for Urinary Incontinence with or without Biofeedback or Electrostimulation in Women: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5):2789. doi: 10.3390/ijerph19052789.
12. Ghijselings L., Renson C., Van de Walle J. et al. Clinical efficacy of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) versus sham therapy (part I) and TTNS versus percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) (part II) on the short term in children with the idiopathic overactive bladder syndrome: protocol for part I of the twofold double-blinded randomized controlled TaPaS trial. *Trials.* 2021;22(1):247. doi: 10.1186/s13063-021-05117-8.
13. Sonmez R., Yildiz N., Alkan H. Efficacy of percutaneous and transcutaneous tibial nerve stimulation in women with idiopathic overactive bladder: A prospective randomised controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022;65(1):101486. doi: 10.1016/j.rehab.2021.101486.
14. Гончаров Н.А., Кузнецов А.А., Морозов Е.А. Эффективность нейротиббиальной стимуляции у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Материалы XXII конгресса Российского общества урологов. сборник тезисов.* 2022. С. 257.
15. Shamliyan T., Wyman J., Kane R.L. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Apr. Report No.: 11(12)-EHC074-EF.
16. Krivoborodov G.G., Tur E.I., Shirin D.A. Hyperactive bladder: concept of disease and paradigms in the treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(4):121–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126.
17. Urinary incontinence. Guidelines. 2021. 61 p. (In Russ.). URL: https://oorou.ru/upload/iblock/13e/KR-Nederzhanie-mochi-27.03.21_new1.pdf.
18. Guidelines EAU 2022. URL: <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts/chapter/disease-management>
19. Kalder M., Pantazis K., Dinas K. et al. Discontinuation of treatment using anticholinergic medications in patients with urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):794–800. doi: 10.1097/AOG.0000000000000468.
20. Sears C.L., Lewis C., Noel K. et al. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. *J Urol.* 2010;183(3):1077–1081. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.026..
21. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройство мочеиспускания. М.: Литтерраб 2006. 208 с.
22. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я. и др. Ботулинотерапия в современной урологии. *Медицинский совет.* 2016;10:130–139. doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-130-139.

23. Cruz F., Dinis P. Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms. *Neurol Urodyn.* 2007;26(6):920–927. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705161>.
24. Haferkamp A., Hohenfellner M. Intravesical treatment of overactive bladder syndrome. *Urologe A.* 2006;45(10):1283–1288. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16972089>.
25. Andersson K.E., Behr-Roussel D., Denys P., Giuliano F. Acute Intravesical Capsaicin for the Study of TRPV1 in the Lower Urinary Tract: Clinical Relevance and Potential for Innovation. *Med Sci (Basel).* 2022;10(3):50. doi: 10.3390/medsci10030050.
26. Juszczak K., Thor P.J. Capsaicin and lidocaine usage in functional disorders of urinary bladder. *Folia Med Cracov.* 2011;51(1-4):91–98. (In Polish). PMID: 22891541.
27. The Use of the Electromotive Drug Administration System in Patients with Overactive Bladder: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Sep 24. PMID: 25392902.
28. Weese D.L., Roskamp D.A., Leach G.E., Zimmern P.E. Intravesical oxybutinin chloride: Experience with 42 patients. *Urology.* 1993;41(6):527–530. doi: 10.1016/0090-4295(93)90098-u.
29. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Горбачев А.Г., и др. Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2193401>.
30. Протошак В.В., Шестаев А.Ю., Андреев Е.А., Пономаренко Г.Н. Оценка эффективности лечения заболеваний мочевого пузыря методом наружного и внутритканевого лекарственного электрофореза. Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний: X региональная научно-практическая конференция урологов Западной Сибири. Барнаул, 2011. С. 205–206. URL: <https://uroweb.ru/sites/default/files/sbornik.pdf>.
31. Протошак В.В. Внутрипузырная фармакотерапия воспалительных, нейрогенных и неоплатических заболеваний мочевого пузыря: дис. ... д. м. н. СПб., 2012. 303 с.
32. Dykstra D.D., Sidi A.A., Scott A.B. et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1988;139:919.
33. Schurch B., Stöhrer M., Kramer G. et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 1):692–697. doi: 10.1097/00005392-200009010-00018.
34. Chen G., Liao L. Injections of Botulinum Toxin A into the detrusor to treat neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(3):655–6562. doi: 10.1007/s11255-010-9873-x.
35. Ko K.J., Jenkins B., Patel A., Lee K.S. A Korean Postmarketing Study Assessing the Effectiveness of Onabotulinumtoxin A for the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity or Idiopathic Overactive Bladder Using a Validated Patient-Reported Outcome Measure. *Int Neurol Urol J.* 2019;23(1):30–39. doi: 10.5213/inj.1836176.088.
36. Schiavo G., Rossetto O., Santucci A. et al. Botulinum neurotoxins are zinc proteins. *J Biol Chem.* 1992;267:23479.
37. Schiavo G., Santucci A., Dasgupta B.R. et al. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett.* 1993;335:99–103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8243676/>
38. Barinaga M. Secrets of secretion revealed. *Science.* 1993;260:487. URL: <https://science.sciencemag.org/content/260/5107/487>.
39. Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D. et al. Autonomic Regulation of the Bladder. Neuroscience. 2nd edition. 2001. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10886>.
40. Tadic S.D., Tannenbaum C., Resnick N.M., Griffiths D. Brain responses to bladder filling in older women without urgency incontinence. *Neurol Urodyn.* 2013;32(5):435–440. doi: 10.1002/nau.22320.
41. Aoki K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache.* 2003; 43(1):9–15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887389>.
42. Cui M., Khanijou S, Rubino J., Aoki K.R. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain.* 2004;107(1-2):125–133. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14715398>.
43. Pellett S., Tepp W.H., Johnson E.A. Botulinum neurotoxins A, B, C, E, and F preferentially enter cultured human motor neurons compared to other cultured human neuronal populations. *FEBS Lett.* 2019;593(18):2675–2685. doi: 10.1002/1873-3468.13508.
44. Apostolidis A., Popat R., Yiangou Y. et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intra-detrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2006;49:644–650. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094018-decreased-sensory-receptors-p2x3-and-trpv1-in-suburothelial-nerve-fibers-following-intradetrusor-injections-of-botulinum-toxin-for-human-detrusor-overactivity>.
45. Moga M.A., Dimienescu O.G., Bălan A. et al. Therapeutic Approaches of Botulinum Toxin in Gynecology. *Toxins (Basel).* 2018;10(4):169. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5923335/>.
46. Kaplan S.A., Chancellor M.B., Blaivas J.G. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. *J Urol.* 1991;146(1):113–117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2056568>.
47. Nitti V. Chapter 5: Clinical data in neurogenic detrusor overactivity (NDO) and overactive bladder (OAB). *Neurol Urodyn.* 2014;Suppl3:S26–31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042140>.
48. Chancellor M.B., Smith Ch.P. Botulinum Toxin in Urology. Springer, 2016:38–43. doi: 10.1007/978-3-642-03580-7.
49. Chen J.L., Kuo H.C. Clinical application of intravesical botulinum toxin type A for overactive bladder and interstitial cystitis. *Investig Clin Urol.* 2020;61(1):S33–S42. doi: 10.4111/icu.2020.61.S1.S33.
50. Yunfeng G., Fei L., Junbo L. et al. An indirect comparison meta-analysis of noninvasive intravesical instillation

and intravesical injection of botulinum toxin-A in bladder disorders. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(3):479–491. doi: 10.1007/s11255-022-03107-6.

51. Tyagi P., Chancellor M.B., Li Z. et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical capsaicin delivery using thermosensitive hydrogel and liposomes. *J Urol.* 2004;171(1):483–489. doi: 10.1097/01.ju.0000102360.11785.d7.

52. Fraser M.O., Chuang Y.C., Tyagi P. et al. Intravesical liposome administration a novel treatment for hyperactive

bladder in the rat. *Urology.* 2003;61(3):656–663. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02281-1..

53. Chuang Y.C., Tyagi P., Huang C.C. et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical botulinum toxin A delivery using liposomes. *J Urol.* 2009;182(2):786–792. doi: 10.1016/j.juro.2009.03.083..

54. Kuo H.C., Liu H.T., Chuang Y.C. et al. Pilot study of liposome-encapsulated onabotulinumtoxin A for patients with overactive bladder: a single-center study. *Eur Urol.* 2014;65(6):1117–1124. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.036.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Сергей Викторович Поройский – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой медицины катастроф, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; poroyskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6990-6482>

Дмитрий Владиславович Перлин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград; главный врач, Волгоградский областной уронефрологический центр, Волжский, Россия; dvperlin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>

Николай Александрович Гончаров – заведующий отделением урологии, Волгоградская областная клиническая больница № 1; ассистент кафедры медицины катастроф, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; goncharov1773@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2785-1986>

Александр Александрович Кузнецов – кандидат медицинских наук; доцент кафедры урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kouznetsov23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7026-1746>

Егор Андреевич Морозов – ассистент кафедры общей хирургии с курсом урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; egor050795@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9495-3424>

Статья поступила в редакцию 02.11.2023; одобрена после рецензирования 24.04.2024; принята к публикации 04.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Sergey V. Poroyskiy – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; poroyskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6990-6482>

Dmitry V. Perlin – MD, Professor, Head of the Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd; Chief Physician, Volgograd Regional Urology Center, Volzhsky, Russia; dvperlin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>

Nikolay A. Goncharov – Head of the Department of Urology, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant of the Department of Disaster Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; goncharov1773@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2785-1986>

Alexander A. Kuznetsov – Candidate of Medical Sciences; Associate Professor of the Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kouznetsov23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7026-1746>

Egor A. Morozov – Assistant at the Department of General Surgery with a course in Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; egor050795@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9495-3424>

The article was submitted 02.11.2023; approved after reviewing 24.04.2024; accepted for publication 04.06.2024.

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 615.281.9+038

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-36-43>

К оценке роли новых антибиотиков в алгоритмах фармакотерапии осложненных интраабдоминальных инфекций (обзор литературы)

Эдуард Анатольевич Ортенберг¹✉, Динара Фаруховна Хабибрахманова²¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия² Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

Аннотация. Цель. Проанализировать актуальные проблемы в использовании новых антибиотиков при осложненных абдоминальных инфекциях. **Материал и методы.** Проанализированы наиболее масштабные (как правило) публикации, преимущественно 2019–2023 гг., посвященные рассматриваемой проблеме. Поиск проводился по ключевым словам в информационной базе Pubmed ([ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)). **Выводы.** Современные защищенные цефалоспорины и карбапенемы, а также эравациклин представляются ценными инструментами в лечении хирургической интраабдоминальной инфекции, вызванной, в частности, резистентной микрофлорой, особенно – с учетом локальных данных. Ценность тигециклина при данной нозологии представляется менее очевидной.

Ключевые слова: интраабдоминальные инфекции, микробная резистентность, новые антибиотики

REVIEW ARTICLES

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-36-43>

On the assessment of the role of new antibiotics in pharmacotherapy algorithms for complicated intra-abdominal infections (literature review)

Eduard A. Ortenberg¹✉, Dinara F. Khabibrakhmanova²¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia² Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

Abstract. The goal: To analyze the topical problems in the use of the newest antibiotics in abdominal surgical interventions and approaches to their solution. **Material and methods:** The large-scale (as a rule) publications mostly of 2019–2023 on the issue were analyzed. The searching had been executed according to keywords in Pubmed ([ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)). **Findings:** Modern protected cephalosporins and carbapenems, as well as eravacycline, appear to be valuable tools in the treatment of surgical intra-abdominal infection, caused in particular by resistant microflora, especially when taking into account local data. The value of tigecycline in this nosology seems less obvious.

Keywords: Intra-abdominal infections, antimicrobial resistance, new antibiotics

Рациональное использование антибиотиков в абдоминальной хирургии, наряду со своевременным диагнозом, эффективным хирургическим вмешательством и адекватной стабилизацией функционального состояния важнейших органов и систем, является ключевым фактором успешного лечения таких пациентов, что отражено в ряде международных и национальных клинических рекомендаций последнего десятилетия [1, 2, 3, 4], часть из которых создана на базе консенсуса нескольких хирургических ассоциаций.

При этом классическим алгоритмом назначения антибиотиков пациентам указанного профиля (как и в случаях тяжело протекающих инфекций других локализаций) является стартовая эмпирическая терапия с последующей коррекцией по результатам клинического ответа и полученных в дальнейшем

микробиологических данных, а основным «вызовом» в этой ситуации представляется наличие у пациента причинно-значимой микрофлоры, резистентной к традиционным антибиотикам [5], такой как *Enterobacterales* – продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), в частности, карбапенемаз, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб), энтерококки, некоторые представители анаэробной микрофлоры [4], хотя первоочередное внимание в абдоминальной хирургии уделяется все-таки грамотрицательной аэробной микрофлоре [1].

Антибиотиками выбора при осложненных интраабдоминальных инфекциях (оИАИ), определяемых как «инфекции за счет нарушения целостности пищеварительного тракта, распространяющиеся на перитонеальную полость и сопровождающиеся формированием

абсцессов или перитонитом» [6], во многом остается группа бета-лактамов: пенициллины (ПЕН), цефалоспорины (ЦС), карбапенемы (КП), в несколько меньшей степени – монобактамы (МБ). Эта группа бета-лактамов наименее токсичная и высокоэффективная, «ахиллесовой пятой» которой, однако, как уже сказано, является нарастающая частота выявления причинно-значимых микроорганизмов, способных вырабатывать различные бета-лактамазы – основной механизм резистентности у грамотригативных бактерий, что ведет к селекции поли- и панрезистентных штаммов.

Традиционно (Ambler) эти ферменты классифицируются на четыре молекулярных класса: группа А (например, карбапенемазы, иницирующие резистентность к ЦС, КП и частично – МБ, а также БЛРС – источник резистентности к ЦС); группа В (металло-бета-лактамазы, например, NDM, VIM, IMP) ведущая к резистентности ко всем карбапенемам (но не к монобактамам); группа С (например, AmpC, обычно хромосомного, реже – плазмидного происхождения), ведущая к резистентности к ЦС; группа D (например, варианты OXA), сообщающая резистентность в основном к КП [7]. Позднее была предложена схема (Bush – Jacoby – Medeiros), основанная на «функциональных» параметрах бета-лактамаз: группа 1 (класс С) – цефалоспорины, группа 2 (классы А и D) – БЛРС и сериновые карбапенемазы, группа 3 (класс В) – металло-бета-лактамазы [8].

«Защищенные» от разрушающего действия бета-лактамаз ПЕН и ЦС (например, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам – П/Т, цефоперазон/сульбактам) используются в течение десятилетий, в том числе и при оИАИ, однако в последнее время пристальное внимание уделяется роли относительно новых сочетаний такого рода [9, 10] (что расширяет возможности контроля абдоминальной инфекционной патологии), одобренных FDA [11, 12] и включенных в актуальные клинические рекомендации [3, 13].

В частности, активно изучается комбинация цефтазидима (полусинтетический ЦС третьей генерации с антисинегнойной активностью) с авибактамом (А) – новым небета-лактамым («несуицидным») ингибитором бета-лактамаз (цефтазидим/авибактам – ЦЗ/А). Анализ объединенных данных 5 исследований III фазы (клиническая программа изучения ЦЗ/А), включавших 2512 пациента, разделенных на основную и контрольную группы, продемонстрировал высокую эффективность препарата при оИАИ, вызванных *Enterobacterales* и *P.aeruginosa*, причем их полирезистентные штаммы составляли соответственно 47 и 35 %. Три исследования, включенные в этот анализ, (RECLAIM 1-3) включали пациентов только с оИАИ, а четвертое – REPRIZE – частично. Пациенты контрольной группы получали КП, в группе ЦЗ/А больные получали также метронидазол. Конечными

точками служили уровень бактериальной эрадикации и клиническое выздоровление. При этом в опыте и контроле получены примерно равные высокие результаты, в частности, частота клинического выздоровления на фоне наличия полирезистентной микрофлоры, соответственно 82,2 и 87,9 % ($P > 0,05$), что, по мнению авторов, делает ЦЗ/А приемлемой терапевтической альтернативой КП в описанной клинической ситуации [14].

Аналогично высокая протективная эффективность ЦЗ/А в отношении мультирезистентных грамотригативных возбудителей (карбапенем-резистентные энтеробактерии (CRE) и *Pseudomonas spp.*, соответственно у 58 и 31% участников) в дальнейшем подтверждена в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании (США, 203 пациента, у 18,3 % из которых диагностированы оИАИ, комбинированная конечная точка – 30-дневная летальность от всех причин, отсутствие за этот же период бактериологического ответа, выздоровления либо улучшения симптоматики): OR = 0.409; 95% CI = 0.180–0.930 [15].

Потенциал ЦЗ/А в отношении полирезистентных штаммов *P.aeruginosa*, в том числе и при оИАИ, с клинических и микробиологических позиций, как минимум, не уступающий другим бета-лактамам с антисинегнойной активностью, амикацину и фторхинолонам, отмечен и в последующих публикациях [16]. Одновременно, однако, регистрируется рост резистентных к ЦЗ/А штаммов, в первую очередь, за счет генетических мутаций карбапенемаз, продуцируемых клебсиеллами (blaKPC мутации), а также активного эффлюкса, что, естественно, может снизить общую эффективность препарата [17].

Применение ЦЗ/А при выявлении CRE, NDM и OXA-48 и *Enterobacterales* – продуцентов БЛРС (в рамках «КП-сберегающей» терапии) при оИАИ у пациентов в критическом состоянии предлагается рассматривать как алгоритм, имеющий достаточно серьезную доказательную базу [18, 19].

Не менее высоко оценивается и антимикробный потенциал комбинации цефтолазана (ЦС 5 поколения) с тазобактамом (Т) (цефтолазан/тазобактам – ЦЛ/Т), также одобренной как FDA, так и ЕМА, в частности, для лечения оИАИ. Отмечается высокая активность препарата в отношении грамотригативной микрофлоры, включая поли- и панрезистентные (в том числе – к КП) штаммы *Enterobacterales* – продуцентов БЛРС, а также *P.aeruginosa*, однако, наряду с этим, ограниченная – против *Acinetobacter spp.*, *C.difficile* и грампозитивных штаммов [20].

В основополагающем масштабном многоцентровом РКИ ASPECT-cIAI (ЦЛ/Т + метронидазол vs меропенем (М) в течение 14 дней у госпитализированных пациентов с оИАИ (соответственно 487 и 506 участников) была продемонстрирована в целом

равная эффективность обоих подходов с одинаковой частотой неудач в лечении (8,2 %). Вместе с тем, у пациентов с резистентной микрофлорой (продуценты БЛРС либо бета-лактамаз класса СТХ) ЦЛ/Т в сочетании с метронидазолом проявил существенно более высокую активность [21]. Заключение о высокой эффективности ЦЛ/Т при оИАИ поддержано как данными опубликованного несколько позднее масштабного обзора [22], так и последующими работами иного дизайна.

Так, в открытом несравнительном многоцентровом исследовании 100 японских пациентов с оИАИ (внутривенная инфузия ЦЛ/Т – 1,5 г каждые 8 часов на протяжении 4–14 дней в сочетании с метронидазолом) клинический ответ к 28-му дню составил в среднем 92 %, при холецистите – 92,3 %, абсцессах печени – 100 %, интраабдоминальных абсцессах – 93,5 %, перитоните – 90,2 %. Уровень эрадикации также был выше 90 %. В 10 % случаев использования незначительно возростала активность трансаминаз, серьезных НР не зарегистрировано [23].

В многоцентровом РКИ III фазы (Китай, 268 участников с оИАИ, рандомизированных в соотношении 1:1 на группу, получавшую ЦЛ/Т – 1,5 г с метронидазолом и группу, получавшую М – 1 г по схеме и формату контроля, описанным выше) в качестве основных патогенов выявлены Enterobacterales (124 изолята): *E.coli* и *K.pneumoniae*. Подавляющее большинство штаммов исходно было чувствительным к обоим антибиотикам. Выздоровление зафиксировано соответственно в 95,2 и 93,1 % случаев. Авторы делают вывод о равной эффективности (noninferiority) ЦЛ/Т в сравнении с М и о его возможности служить альтернативой КП при оИАИ [24].

В систематическом обзоре [25], включившем 83 исследования различного дизайна – «реальная клиническая практика» (всего 3701 пациент обычно с тяжелым течением основного заболевания и множественной сопутствующей патологией, 10,1 % которых – с диагнозом оИАИ, основной возбудитель – *P.aeruginosa*), ЦЛ/Т, который больные получали от 7 до 56 дней также оценен позитивно: уровень летальности в большинстве исследований был ниже 20 %, в исследованиях сравнительного дизайна эффективность препарата не уступала либо превосходила таковую при режимах, основанных на использовании аминогликозидов или полимиксина. Более того, существует мнение, что ЦЛ/Т – наиболее активный из существующих препаратов в отношении *P.aeruginosa* [26].

Успешное использование ЦЛ/Т у взрослого контингента, очевидно, явилось стимулом для начала изучения его и в педиатрической практике. В частности, в РКИ II фазы исследовали безопасность и переносимость препарата (в стандартной комбинации с метронидазолом) в сравнении с М у больных моложе 18 лет

на сравнительно небольшом контингенте. Основным патогеном была *E.coli*, основной нозологией – осложненный аппендицит. Уровень клинического излечения составил соответственно 80 и 95,2 %, серьезных НР, требовавших прекращения терапии, не зафиксировано [27]. Авторы делают заключение об эффективности и безопасности ЦЛ/Т для детей, что, по-видимому, должно уточняться в дальнейших исследованиях.

Серьезное внимание начало позднее уделяться и сочетаниям, где ингибиторы бета-лактамаз (наиболее часто – релбактам (Р) либо ваборбактам (В) защищают КП, чья общепринятая роль в качестве «жизнеспасающих» антибиотиков поколеблена распространением штаммов (в том числе и при оИАИ), продуцирующих карбапенемазы различных классов (см. выше).

Р по структуре сходен с авибактамом, а В представляет собой борсодержащую оригинальную структуру. Оба ингибитора активны в отношении класса штаммов – продуцентов бета-лактамаз класса А, включая БЛРС и карбапенемазы *K.pneumoniae*, а также класса С (AmpC).

Р используется в качестве «защитника» имипенема – И (И/Р), а В – М (М/В). *In vitro* И/Р способен снизить минимально ингибирующую концентрацию (МИК) для Enterobacterales в 2–128 раз, а М/В – до 1024 раз, в сравнении, соответственно, с И и М; для *P.aeruginosa* И/Р снижает МИК в 8 раз [28]. Вместе с тем, оИАИ пока что являются утвержденным показанием для использования из двух упомянутых сочетаний только И/Р на основании, в том числе, приведенного ниже ряда данных.

В частности, одно из первых многоцентровых исследований (II фаза, 347 пациентов с оИАИ, в основном – осложненный аппендицит либо холецистит, 13 % с исходно резистентной к И флорой), где совместно с И изучались 2 дозы Р (250 и 125 мг) продемонстрировало равную эффективность использованных комбинаций (75 %) по итоговым бактериологическим и клиническим показателям [29].

В масштабном европейском предрегистрационном исследовании SMART Surveillance Europe 2015–2017 (22 страны) резистентные штаммы Enterobacterales (исключая *Proteus spp.*) и *P.aeruginosa*, полученные от пациентов с ИАИ (соответственно более 10465 и 1245 изолятов), включая И-резистентные, КРС-позитивные, полирезистентные, в 2/3 случаев были чувствительны к И/Р, при этом резистентность к И/Р была связана с наличием металло-β-лактамаз и/или карбапенемаз ОХА-48. Отмечено, что показатели резистентности к И/Р для разных стран существенно различаются, что, по мнению авторов, отражает необходимость систематического контроля локальных данных [30].

В исследовании (правда, небольшого объема) RESTORE-IMI 1 (пациенты с тяжелыми инфекциями

различных локализаций, включая оИАИ, вызванными имипенемрезистентной микрофлорой, конечные точки – благоприятный клинический ответ и итоговая летальность), И/Р сравнили с комбинацией И и колистина при введении от 5 до 21 дня. Благоприятный клинический ответ к 28-му дню наблюдения получен соответственно в 71,4 и 40 % случаев [31].

Аналогичные данные (позитивный результат у 85,7 % пациентов с оИАИ, включая вторичный сепсис, лечившихся И/Р – 1,5 г через 6 часов в течение 5–14 дней) получены в Японии в несравнительном исследовании III фазы. НР включали в основном тошноту и рвоту, серьезных НР, связанных с применением препарата, не зарегистрировано [32].

В США и Европейском союзе И/Р одобрен, в частности, при оИАИ у взрослых при отсутствии альтернативных возможностей антибиотикотерапии, отмечена его эффективность в случаях нечувствительности к И и хорошая переносимость, в том числе – у пациентов высокого риска и в критическом состоянии [33].

В недавно опубликованном обзоре [34] подчеркивается, что И/Р, наряду с упомянутыми выше новыми защищенными ЦС, высокоэффективен в отношении устойчивых штаммов как *Enterobacterales*, так и *P.aeruginosa*. Этот вывод представляется особенно существенным в свете данных метаанализа [35], основанного на результатах 10 РКИ (1983–2013 гг., 2377 пациентов), где авторы не выявили преимуществ в эффективности собственно КП перед антибиотиками других групп при оИАИ (хотя число НР в группе КП было достоверно ниже).

Что касается комбинации М/В, то пока что утвержденное показание к ее использованию – осложненные инфекции мочевых путей (одно из базовых исследований – Tango-I, где М/В сравнивали с П/Т) [36].

Вместе с тем, в многоцентровое РКИ Tango-II, где эффективность и безопасность М/В у больных с CRE микрофлорой сравнивалась с «наилучшим» альтернативным лечением: КП, полимиксины, аминогликозиды, тигециклин (ТГЦ) – была включена небольшая группа пациентов с оИАИ и, согласно выбранным критериям (излечение, летальность), у них получен 100%-й позитивный результат [37], что позволяет думать о расширении показаний к применению М/В, разумеется, после соответствующих исследований.

Многочисленные показания к применению единственного представителя группы МБ азтреонама включают также и оИАИ, а его модификация, защищенная А, эффективна в отношении широкого круга полирезистентных возбудителей, упомянутых ранее [38, 39].

Вместе с тем, в небольшом открытом исследовании II фазы REJUVENATE в качестве вторичной точки (наряду с оценкой фармакокинетики при использовании различных режимов введения и безопасности) была оценена эффективность сочетания азтреонама

с А при оИАИ [40]. В результате уровень клинического излечения пациентов составил 58,8 %, микробиологического – 60,9 %, что в целом ниже, чем у сочетаний, описанных ранее. К тому же НР (в форме повышения трансаминаз) наблюдались в 26,5 % случаев. Данные по результатам III фазы пока недоступны.

Наряду с «защищенными» бета-лактамами, внимание исследователей роли новых антибиотиков при оИАИ привлекают препараты на основе тетрациклиновой структуры, в частности, ТГЦ – глицилциклин и эравациклин (ЭРЦ) – флюороциклин.

К преимуществам ТГЦ, включенного в отечественные рекомендации [3] в качестве альтернативного препарата при оИАИ, относят его способность «избегать» эффлюкса (основного защитного механизма бактерий от тетрациклинов) с соответствующим влиянием на резистентные штаммы, а также эффективность в отношении *C.difficile* [41]. Вместе с тем, его оценка в этой ситуации представляется неоднозначной.

В одном из первых метаанализов (15 исследований, 6 745 участников) эффективность и безопасность ТГЦ при оИАИ оценивалась в сравнении с 5 КП, обладающими антисинегнойной активностью, включая биापенем и И/Р. Соотношение шансов и доверительный интервал рассчитывали с использованием парных сравнений и Марковской модели. При этом статистически достоверных различий в эффективности каждого из режимов лечения обнаружено не было, однако по кумулятивному рангу вероятности позитивного клинического эффекта, включая летальность, ТГЦ оказался на предпоследнем месте, а по эрадикационному эффекту и безопасности – на последнем. Лидирующую позицию по результатам анализа авторы отвели дорипенему, справедливо заметив при этом, что окончательный выбор препарата должен базироваться на локальных бактериологических данных [42].

Метаанализ (10 исследований различного дизайна, преимущественно обсервационные, 593 пациента), оценивавший эффективность ТГЦ при различных нозологиях в сравнении с КП, защищенными ЦС, аминогликозидами, полимиксином, в целом выявил его достоверное преимущество. Однако, именно в отношении оИАИ, позитивного результата достигнуто не было: (OR = 2,04, 95% CI = 0.80–5.23, $p = 0,14$) [43].

Напротив, в небольшом (56 пациентов с абдоминальными опухолями) открытом сравнительном РКИ (ТГЦ vs М, внутривенное введение от 3 до 14 дней) клинические результаты (эффективность и безопасность) в основной группе оказались не хуже (noninferiority), чем в контроле [44]. Таким образом, хотя оИАИ являются утвержденным показанием к применению ТГЦ, окончательная ценность его в данной ситуации требует, видимо, дальнейшего изучения.

Флюороциклин ЭРЦ, отличающийся наличием фтора в кольце D структуры тетрациклина и вошедший в клиническую практику существенно позднее ТГЦ, демонстрирует, как и родоначальники группы, свойства препарата широкого спектра действия (Гр+ и Гр- аэробные и анаэробные бактерии, включая резистентные штаммы), что определяет его ценность с учетом полимикробной этиологии оИАИ. Препарат хорошо переносится: основные НР (тошнота, рвота, диспепсические расстройства) встречаются нечасто и не ведут к тяжелым расстройствам, при этом профиль переносимости лучше, чем у ТГЦ [45].

Масштабные исследования ЭРЦ III фазы (IGNITE I и IGNITE 4) примерно однотипного дизайна (многоцентровые проспективные РКИ) были посвящены его оценке, в сравнении с КП, именно при оИАИ.

В первом из них (541 пациент, требующий хирургического вмешательства, 2 равных группы, ЭРЦ в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки vs эртапенем – 1 г 1 раз в сутки в течение как минимум 4 дней с фиксацией результатов в течение примерно месяца) уровень клинического излечения оказался практически одинаковым (соответственно, 86,8 и 87,6%) с хорошей переносимостью препаратов в обеих группах [46].

Во втором (466 участников, ЭРЦ в той же дозе в сравнении с М – 1 г 3 раза в сутки, длительность использования 4 – 14 дней) в целом положительный результат был достигнут, соответственно, в 95 и 96,1 % случаев, а при наличии у пациентов *Enterobacterales* – продуцентов БЛРС – в 87,5 и 84,6 %, что также отражает практически равную эффективность. НР, характерные для класса тетрациклинов – тошнота и диарея – были зафиксированы, соответственно, у 5,4 и 3 % получавших ЭРЦ пациентов [47].

В опубликованном вскоре метаанализе сравнительно небольшого объема (3 РКИ, 1128 участников с оИАИ) подтверждены как равная КП эффективность ЭРЦ, так и несколько большая частота характерной для него тошноты [48].

Препарат активен и в отношении ряда штаммов *Acinetobacter spp.*, рекомендован к использованию при оИАИ как в США, так и в ЕС и рассматривается как перспективная опция, в частности, при наличии полирезистентной микрофлоры [45].

В недавнем метаанализе (25 РКИ, 9 372 пациента) эффективность и безопасность ЭРЦ сравнили с 7 другими режимами, широко используемыми в Китае при оИАИ, а именно: ТГЦ, ими-, меро- и эртапенем, П/Т, ЦЗ/А+метронидазол, наконец, цефтриаксон+метронидазол. Почти все варианты лечения при этом расценены как равнозначные, за исключением ТГЦ, чья бактериологическая эффективность оказалась достоверно ниже, чем у ЭРЦ [49].

В еще более масштабном метаанализе (45 РКИ, 14267 пациентов с оИАИ, 21 вариант антибиотикоте-

рапии, в том числе ЭРЦ) [50] приоритет отдан комбинации цефепим/метронидазол, оказавшейся более эффективной, чем, в частности, ТГЦ. При этом подтверждена лучшая переносимость ЭРЦ в сравнении с ТГЦ. Правда, у подавляющего большинства лиц, включенных в метаанализ, заболевание протекало в нетяжелой форме, что сами авторы считают ограничением исследования.

Таким образом, данные работ, в первую очередь – последнего пятилетия, подтверждают значимую роль защищенных бета-лактамов нового поколения (цефалоспорины, карбапенемы), а также эрациклина как альтернативных инструментов успешной антибиотикотерапии осложненных интраабдоминальных инфекций, особенно при наличии резистентных штаммов. Значимость тигециклина в этой клинической ситуации нуждается в дальнейшем уточнении. При этом одним из ключевых факторов успеха представляется получение и оперативное использование данных по локальной антибиотикорезистентности, вплоть до конкретного стационара [17, 30, 42], а также разумное ограничение использования антибиотиков [51], что является важной частью распространенных в мире программ оптимизации антиинфекционной терапии [52, 53].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Sartelli M., Weber D.G., Ruppé E. et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg.* 2016;11:33. doi: 10.1186/s13017-016-0089-y.
2. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M. et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2017;12:29. doi: 10.1186/s13017-017-0141-6.
3. Abdominal surgical infection. Russian National Recommendations. B.R. Gelfand, A.I. Kiriyenko, N.N. Khachatryan (eds.). 2nd ed., rev. and add. Moscow, OOO “Medical Information Agency”, 2018. 168 p. (In Russ).
4. Sartelli M., Coccolini F., Kluger Y. et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):49. doi: 10.1186/s13017-021-00387-8.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
6. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133–164. doi: 10.1086/649554.
7. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(10): doi: 10.1128/AAC.01076-18.

8. Bush K., Jacoby G.A. Updated Functional Classification of beta-Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:969–976. doi: 10.1128/AAC.01009-09
9. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных штаммов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018;20(1):24–34. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tseftazidim-avibaktam-novyey-pravila-igry-protiv-polirezistentnyh-gramotritsatelnyh-bakteriy/viewer>.
10. Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Исаев А.И. и др. Новые возможности антибактериальной терапии интра-абдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.* 2019;12:74–83. doi.org/10.17116/hirurgia201912174.
11. Yusuf E., Vax H.I., Verkaik N.J. et al. An Update on Eight "New" Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Clin Med.* 2021;10(5):1068. doi: 10.3390/jcm10051068.
12. Kanj S.S., Bassetti M., Kiratisin P. et al. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60(3):106633. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106633.
13. Yoon Y.K., Moon C., Kim J. et al. Korean Guidelines for Use of Antibiotics for Intra-abdominal Infections in Adults. *Infect Chemother.* 2022; 54(4):812–853. doi: 10.3947/ic.2022.0156.
14. Stone G.G., Newell P., Gasink L.B. et al. Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: pooled data from the ceftazidime/avibactam Phase III clinical trial programme. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(9):2519–2523. doi: 10.1093/jac/dky204.
15. Jorgensen S.C., Trinh T.D., Zasowski E.J. et al. Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):ofz522. doi: 10.1093/ofid/ofz522.
16. Daikos G.L., da Cunha C. A., Rossolini G.M. et al. Review of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(9):1126. doi: 10.3390/antibiotics10091126.
17. Xiong L., Wang X., Wang Y. et al. Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to ceftazidime/avibactam. *WIREs Mech Dis.* 2022; 14(6):e1571. doi: 10.1002/wsbm.1571.
18. Gatti M., Viaggi B., Rossolini G.M. et al. An Evidence-Based Multidisciplinary Approach Focused at Creating Algorithms for Targeted Therapy of BSIs, cUTIs, and cIAIs Caused by Enterobacteriales in Critically Ill Adult Patients. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2461–2498. doi: 10.2147/IDR.S314241.
19. Isler B., Ezure Y., García-Fogeda Romero J.L. et al. Is Ceftazidime/Avibactam an Option for Serious Infections Due to Extended-Spectrum-β-Lactamase- and AmpC-Producing Enterobacteriales?: a Systematic Review and Meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;65(1):e01052–20. doi: 10.1128/AAC.01052-20.
20. Lizza B.D., Betthausen K.D., Ritchie D.J. et al. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Ceftolozane-Tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(7):e0231820. doi: 10.1128/AAC.02318-20.
21. Solomkin J., Hershberger E., Miller B. et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1462–1471. doi: 10.1093/cid/civ097.
22. Escolà-Vergé L., Pigrau C., Almirante B. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal and urinary tract infections: current perspectives and place in therapy. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1853–1867. doi: 10.2147/IDR.S180905.
23. Mikamo H., Monden K., Miyasaka Y. et al. The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in combination with metronidazole in Japanese patients with complicated intra-abdominal infections. *J Infect Chemother.* 2019;25(2):111–116. doi: 10.1016/j.jiac.2018.10.012.
24. Sun Y., Fan J., Chen G. et al. A phase III, multicenter, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole versus meropenem in Chinese participants with complicated intra-abdominal infections. *Int J Infect Dis.* 2022;123:157–165. doi: 10.1016/j.ijid.2022.08.003.
25. Puzniak L., Dillon R., Palmer T. et al. Real-world use of ceftolozane/tazobactam: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021;10(1):68. doi: 10.1186/s13756-021-00933-8.
26. Jackson C.A., Newland J., Dementieva N. et al. Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole Versus Meropenem From a Phase 2, Randomized Clinical Trial in Pediatric Participants With Complicated Intra-abdominal Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(7):557–563. doi: 10.1097/INF.0000000000003911
27. Montesinos I.L., Montero M., Sorlí L., Horcajada J.P. Ceftolozane-tazobactam: When, how and why using it? *Rev Esp Quimioter.* 2021;34Suppl 1(Suppl1):35–37. doi: 10.37201/req/s01.10.2021.
28. Zhanel G.G., Lawrence C.K., Adam H. et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-β-Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs.* 2018; 78(1):65–98. doi: 10.1007/s40265-017-0851-9.
29. Lucasti C., Vasile L., Sandesc D. et al. Phase 2, Dose-Ranging Study of Relebactam with Imipenem-Cilastatin in Subjects with Complicated Intra-abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):6234–6243. doi: 10.1128/AAC.00633-16.
30. Lob S.H., Karlowsky J.A., Young K. et al. *In vitro* activity of imipenem-relebactam against resistant phenotypes of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from intraabdominal and urinary tract infection samples - SMART Surveillance Europe 2015–2017. *J Med Microbiol.* 2020;69(2):207–217. doi: 10.1099/jmm.0.001142.

31. Kaye K.S., Boucher H.W., Brown M.L. Comparison of Treatment Outcomes between Analysis Populations in the RESTORE-IMI 1 Phase 3 Trial of Imipenem-Cilastatin-Relebactam versus Colistin plus Imipenem-Cilastatin in Patients with Imipenem-Nonsusceptible Bacterial Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5). doi: 10.1128/AAC.02203-19.
32. Kohno S., Bando H., Yoneyama F. et al. The safety and efficacy of relebactam/imipenem/cilastatin in Japanese patients with complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection: A multicenter, open-label, noncomparative phase 3 study. *J Infect Chemother.* 2021;27(2):262–270. doi: 10.1016/j.jiac.2020.09.032.
33. Heo Y-A. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs.* 2021;81(3):377–388. doi: 10.1007/s40265-021-01471-8.
34. O'Donnell J.N., Lodise T.P. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Imipenem-Relebactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(7). doi: 10.1128/aac.00256-22.
35. Rebelo A., Schlicht L., Kleeff J. et al. Carbapenem Antibiotics Versus Other Antibiotics for Complicated Intra-abdominal Infections: a Systematic Review and Patient-Level Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (PROSPERO CRD42018108854). *J Gastrointest Surg.* 2023;27(6):1208–1215. doi: 10.1007/s11605-023-05651-7.
36. Kaye K.S., Bhowmick T., Metallidis S. et al. Effect of meropenem–vaborbactam vs. piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(8):788–799. doi: 10.1001/jama.2018.0438.
37. Wunderink R.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Rahav G. et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):439–455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1.
38. Karlowsky J.A., Kazmierczak K.M., de Jonge B.L.M. et al. In vitro Activity of Aztreonam-Avibactam against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Isolated by Clinical Laboratories in 40 Countries from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00472-17. doi: 10.1128/AAC.00472-17.
39. Mauri C., Maraolo A.E., Di Bella S. et al. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(8):1012. doi: 10.3390/antibiotics10081012.
40. Cornely O.A., Cisneros J.M., Torre-Cisneros J. et al. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/ avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(3):618–627. doi: 10.1093/jac/dkz497.
41. Yaghoubi S., Zekiy A., Krutova M. et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(7):1003–1022. doi: 10.1007/s10096-020-04121-1.
42. Chen L., Liang X., Jiang J. et al. Carbapenems vs tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: A Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(40):e17436. doi: 10.1097/MD.00000000000017436.
43. Zha L., Pan., Guo J. et al. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(3):1049–1064. doi: 10.1007/s12325-020-01235-y.
44. Wang H-J., Xing X-Z., Qu S-N. et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of tigecycline versus meropenem in the treatment of postoperative complicated intra-abdominal infections. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):1262–1275. doi: 10.21037/apm-20-907.
45. Scott L.J. Eravacycline: A Review in Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs.* 2019;79(3):315–324. doi: 10.1007/s40265-019-01067-3.
46. Solomkin J., Evans D., Slepavicius A. et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated with Eravacycline (IGNITE1) trial: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2017;152(3):224–232. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4237.
47. Solomkin J.S., Gardovskis J., Lawrence K. et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. *Clin Infect Dis.* 2019;69(6):921–929. doi: 10.1093/cid/ciy1029.
48. Eljaaly K., Ortwine J.K., Shaikhomer M. et al. Efficacy and safety of eravacycline: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resis.* 2021;24:424–428. doi: 10.1016/j.jgar.2021.02.009.
49. Meng R., Guan X., Sun L. et al. The efficacy and safety of eravacycline compared with current clinically common antibiotics in the treatment of adults with complicated intra-abdominal infections: A Bayesian network meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:935343. doi: 10.3389/fmed.2022.935343.
50. Kong W., Deng T., Li S. et al. Efficacy, safety, and tolerability of antimicrobial agents for complicated intra-abdominal infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):256. doi: 10.1186/s12879-023-08209-9.
51. Obst W., Esser T., Kaasch A.J. et al. The Need of Antimicrobial Stewardship in Post-Operative Infectious Complications of Abdominal Surgery. *Visc Med.* 2022;38(5):345–353. doi: 10.1159/000526785.
52. Dik J-W.H., Hendrix R., Poelman R. et al. Measuring the impact of antimicrobial stewardship programs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(6):569–575. doi: 10.1080/14787210.2016.1178064.
53. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51–e77. doi: 10.1093/cid/ciw118.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Э.А. Ортенберг – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; ✉ edort72@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7359-0238>

Д.Ф. Хабибрахманова – врач-бактериолог, Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия; okb@tokb.ru

Статья поступила в редакцию 29.02.2024; одобрена после рецензирования 03.05.2024; принята к публикации 04.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Е.А. Ortenberg – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; ✉ edort72@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7359-0238>

D.F. Khabibrakhmanova – Bacteriologist, Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen; okb@tokb.ru

The article was submitted 29.02.2024; approved after reviewing 03.05.2024; accepted for publication 04.06.2024.

Научная статья

УДК 159.9.07/616.922.373.3

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-44-49>

Особенности качества жизни первоклассников с учетом гендерных различий и когнитивных способностей

Александр Анатольевич Лебеденко¹✉, Ирина Борисовна Ершова², Артем Михайлович Левчин¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки, Луганская Народная Республика, Россия

Аннотация. Цель: изучить особенности качества жизни первоклассников с учетом гендерных различий и когнитивных способностей. Дизайн: открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование. Материалы и методы: обследован 631 ребенок – учащиеся первых классов средних общеобразовательных школ без специализированного уклона № 110, 83, 75, 67, 9 г. Ростова-на-Дону с использованием международного опросника PedsQL 4.0 – Pediatric Quality of Life Inventory. Для оценки когнитивного развития детей использовалась шкала Д. Векслера с определением интеллектуального коэффициента. Результаты: у первоклассников с высоким уровнем когнитивного развития снижены показатели физического и эмоционального функционирования, а также общий балл качества жизни. У девочек с высоким интеллектуальным коэффициентом, по сравнению с мальчиками, ниже физическое, эмоциональное, школьное функционирование и более высокие показатели социального функционирования. Показатели качества жизни у детей с высоким уровнем когнитивного развития не отражают аналогичные у детей, успевающих на «отлично». Заключение: выявленные особенности качества жизни первоклассников с разным уровнем когнитивного развития требует дифференцированного медико-психолого-педагогического сопровождения детей в данный возрастной период и дальнейшего изучения их здоровья.

Ключевые слова: дети, качество жизни, интеллект

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-44-49>

Features of the quality of life of first graders taking into account gender differences and cognitive abilities

Alexander A. Lebedenko¹✉, Irina B. Ershova², Artyom M. Levchin¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² St. Luke Lugansk State Medical University, Luhansk People's Republic, Russia

Abstract. The purpose of the study: To study the features of the quality of life of first-graders, taking into account gender differences and cognitive abilities. Design: An open prospective non-randomized comparative clinical trial. Materials and methods: 631 children were examined, students of the first grades of secondary schools without a specialized bias № 110, 83, 75, 67, 9 Rostov-on-Don using the international questionnaire PedsQL 4.0 – Pediatric Quality of Life Inventory. To assess the cognitive development of children, the D. Wexler scale was used with the determination of the intellectual coefficient. Results: First-graders with a high level of cognitive development have reduced indicators of physical and emotional functioning, as well as the overall quality of life score. Girls with a high intellectual coefficient, in comparison with boys, have lower physical, emotional, school functioning and higher indicators of social functioning. The indicators of quality of life in children with a high level of cognitive development do not reflect the same in children who do "excellent". Conclusion: The revealed features of the quality of life of first-graders with different levels of cognitive development require differentiated medical, psychological and pedagogical support of children in this age period and further study of their health.

Keywords: children, quality of life, intelligence

Понятие качество жизни (*Quality of Life*), как научный термин, было введено в середине XX столетия. В настоящее время оно является междисциплинарной дефиницией, трактовка которой находится в постоянной динамической трансформации и различается в зависимости от профиля научного направления,

в котором используется. По мнению большинства исследователей, оно определяется физическими, социальными, эмоциональными факторами, характеризующими интеллектуальную, культурную и физическую стороны жизнедеятельности человека, а также степень жизнеобеспечения и безопасности самой жизни [1].

© Лебеденко А.А., Ершова И.Б., Левчин А.М., 2024
© Lebedenko A.A., Ershova I.B., Levchin A.M., 2024

В мировой практике с точки зрения здравоохранения, системообразующим понятием качества жизни является здоровье, что обусловило появление концепции «качество жизни, связанное со здоровьем» (*health related quality of life – HRQL*). Экспертами Международного центра исследования качества жизни разработаны составляющие HRQL, характеризующие физическое, эмоциональное, психологическое и социальное функционирование человека, основанное на его субъективной оценке. В настоящее время исследование качества жизни (КЖ) в медицине – это уникальный подход, позволяющий принципиально изменить традиционный взгляд на проблему состояния здоровья и комплексно изучить критерии КЖ, оценивая показатели функционирования, составляющие здоровье [2].

Если количество публикаций, касающихся взрослого населения в этом направлении, набирает обороты, то в детской популяции являются единичными.

Наиболее широко используемой дефиницией качества жизни в педиатрии является определение J. Bruil (1998): «Качество жизни – это восприятие и оценка ребенком различных ее сфер, имеющих для него значение, и те ощущения, которые связаны для него с проблемами в функционировании» [3].

Одной из таких важных сфер для жизни ребенка является школьное обучение и все составляющие, наполняющие это обучение: будь то секции, увлечения или кружки. Показаны взаимосвязи качества жизни детей и подростков со школьной успеваемостью. Но начало обучения ребенка в школе весьма часто является не только ответственным, но и крайне сложным этапом жизни. Психологи отмечают, что дети 6–7 лет переживают психологический кризис, связанный с изменением образа жизни и необходимостью приспособляться к условиям пребывания в школе, что послужило основанием для изучения качества жизни детей начальных классов. Однако работы, касающиеся процессов адаптации и качества жизни младших школьников в зависимости от их физиологических способностей, посвящены в подавляющем большинстве детям с ограниченными возможностями здоровья и детям с низкими показателями когнитивного развития/интеллектуальными нарушениями [4].

Относительно детей с высоким уровнем интеллектуального развития сложилось мнение об отсутствии проблем во всех отношениях по аналогии крылатого выражения: *Mens sana in corpore sano* – «Здоровый ум в здоровом теле». Такая ситуация обусловлена в первую очередь тем, что интерес к самому «дару» высоких когнитивных способностей у детей часто снижает внимание к значимости показателей здоровья развивающегося ребенка, что нередко приводит к перекосу развития отдельных функций организма. Однако, как показывают еди-

ничные работы, проведенные на небольшом количестве наблюдений, проблемы здоровья у данной группы детей все-таки существуют, в том числе и в гендерном разрезе [5, 6, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение качества жизни (КЖ) при помощи международного опросника PedsQL 4.0 первоклассников с высоким когнитивным развитием в гендерном разрезе.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование проводилось в средних образовательных школах без специализированного уклона № 110, 83, 75, 67, 9 г. Ростова-на-Дону. В исследование был включен 631 ребенок первых классов, средний возраст ($7 \pm 0,06$) года.

Основным инструментом оценки качества жизни детей явился международный опросник PedsQL 4.0 – Pediatric Quality of Life Inventory. Выбор данного инструмента для обследования был обусловлен адаптированностью к соответствующему детскому возрасту, возможностью оценить физическое функционирование (ФФ), эмоциональное (ЭФ), социальное (СФ) и школьное (ШФ) функционирование, с расчетом общего балла (ОБ) по шкале Ликерта [8], и максимальным отражением понятия «здоровья», данного в преамбуле к Уставу ВОЗ, принятому на Международной конференции здравоохранения в 1946 г.

Для оценки когнитивного развития детей использовалась шкала Д. Векслера, дающая возможность определить показатели вербального и невербального интеллектуального коэффициента (IQ), а также общий IQ [9].

Исследования проводились с получением письменного информированного согласия родителей/опекунов и разрешения Межвузовского этического комитета.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 7.0. Для определения достоверности различий использовали U-критерий Манна – Уитни. Количественные признаки характеризовали с помощью расчета среднего арифметического значения и среднего квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использование теста Векслера позволило разделить группы детей с разным уровнем IQ: 120 баллов и выше – I группа (66 человек); 90 – 119 баллов – II группа (491 человека) и 89–79 баллов – III (74 человек). В I группе оказалось 36 мальчиков и 30 девочек, во II группе – 252 мальчика и 239 девочек, в III – 35 и 39 соответственно. Статистической разницы между количеством мальчиков и девочек в группах мы не обнаружили.

Дальнейшее исследование было направлено на изучение показателей КЖ мальчиков и девочек с разными значениями IQ. Установлено, что у мальчи-

ков II группы значения ФФ было в среднем на 7–6 баллов выше, нежели в I и III группе (табл. 1). У девочек I группы показатели ФФ были самыми низкими.

Таблица 1

Показатели КЖ у первоклассников в гендерном разрезе ($M \pm \sigma$)

Аспекты КЖ	Пол	Группы детей		
		I (n = 66)	II (n = 461)	III (n = 74)
ФФ	м	80,58 ± 101,0 ^{д, II}	87,56 ± 23,28 ^{д, I*, III}	81,02 ± 112,19 ^{II}
	д	75,04 ± 10,31 ^{II}	82,68 ± 35,02 ^{I*}	79,92 ± 146,23
ЭФ	м	72,23 ± 10,04 ^{д, II}	80,12 ± 40,25 ^{I, III*}	69,46 ± 19,00 ^{II}
	д	67,01 ± 17,21 ^{II}	78,41 ± 54,15 ^{I*, III*}	67,00 ± 20,03 ^{III*}
СФ	м	74,32 ± 10,14 ^{д, II, III}	88,01 ± 26,39 ^{д, I, III}	79,13 ± 9,17 ^{д, I*}
	д	79,68 ± 10,09 ^{III}	82,39 ± 43,00 ^{III}	73,45 ± 11,39 ^{I, II}
ШФ	м	78,62 ± 11,08 ^{д, II, III}	69,29 ± 23,18 ^{I, III}	64,50 ± 9,07 ^{I, II}
	д	72,53 ± 15,15 ^{III}	72,24 ± 40,05 ^{III}	63,09 ± 16,05 ^{I, II}
ОБ	м	76,12 ± 10,08 ^{II}	81,77 ± 16,11 ^{д, I, III}	73,81 ± 6,17 ^{д, II}
	д	73,19 ± 9,01 ^{II}	78,29 ± 24,08 ^{I, III}	70,48 ± 146,04 ^{II}

^I достоверность отличий с показателями детей I группы по рассматриваемому аспекту КЖ, $p < 0,05$, ^{I*} $p < 0,01$;

^{II} достоверность отличий с показателями детей II группы по рассматриваемому аспекту КЖ, $p < 0,05$, ^{II*} $p < 0,01$;

^{III} достоверность отличий с показателями детей III группы по рассматриваемому аспекту КЖ, $p < 0,05$, ^{I*} $p < 0,01$; ^д достоверность отличий с девочками, $p < 0,05$.

Эмоциональное функционирование у первоклассников II группы было выше по сравнению с другими группами в среднем на 8–11 баллов. При этом у мальчиков с высоким когнитивным развитием ЭФ было статистически значимо выше, нежели у девочек. Мониторинг СФ выявил также гендерные различия. У мальчиков I группы СФ было ниже, а II и III групп на 5–6 баллов выше, чем у девочек. У последних показатели между девочками I и II группами не имели статистических отличий и были более высокими по сравнению с уровнем СФ девочек III группы. У мальчиков же самые высокие показатели наблюдались во II группе, а самые низкие в I. Исследование показало самые высокие уровни ШФ у мальчиков I группы, показатели которого у них были в среднем на 10–13 баллов выше в сравнении с другими группами. У девочек же I и II групп ШФ не имело статистической разницы, но было выше на 9–10 баллов, чем у девочек III группы. Изучение показателей ОБ КЖ первоклассников позволило установить, что как девочки, так и мальчики высокого когнитивного развития имели более низкие его значения по сравнению с детьми среднего интеллектуального развития и

статистически не отличались от общего функционирования детей с низкими показателями IQ.

Проведение анализа академической успеваемости первоклассников с высоким когнитивным развитием показало, что 31,82 % детей учатся на «хорошо», «удовлетворительно» и даже «плохо». Причем, гендерных различий между показателями «успешности» и «неуспешности» мы не выявили. Это послужило основанием для изучения КЖ детей с разной успеваемостью для выяснения соответствия с когнитивным развитием.

Исследование показало, что ФФ у мальчиков, успевающих на «отлично», «хорошо» и «удовлетворительно» было статистически значимо выше, нежели у девочек (табл. 2).

Все первоклассники с означенной успеваемостью имели более высокие показатели по сравнению с «плохо» успевающими детьми. ЭФ мальчиков, успевающих на «отлично», на 4–5 баллов, ниже успевающих на «хорошо» и в такой же степени выше, чем у девочек с аналогичной академической успешностью. При этом как у мальчиков, так и у девочек, успевающих на «отлично», значения ЭФ превалировали

только над показателями «плохо» успевающих детей. Дальнейшее исследование позволило установить, что СФ у мальчиков, успевающих на «отлично» также выше, нежели показатели у девочек в среднем на 5–6 баллов. Сравнительный анализ показал превалирование значений СФ у всех первоклассников, «хорошо» и «удовлетворительно», успевающих над показателями детей, успевающих на «отлично». Изучение ШФ выявило прогрессивную динамику нарастания в направлении школьной успешности. Установлено,

что чем выше академическая успеваемость детей, тем выше наблюдались показатели ШФ как у мальчиков, так и у девочек. Тем не менее, показатели ШФ у девочек были статистически значимо ниже, чем у мальчиков. Показатели ОБ не показали статистической разницы у успевающих детей, кроме «плохо» успевающих. В этой группе показатели оказались самыми низкими на фоне отсутствия разницы между значениями девочек и мальчиков. В то время как в остальных группах ОБ КЖ у мальчиков был значимо выше.

Таблица 2

Показатели качества жизни девочек и мальчиков первого класса в зависимости от школьной успеваемости ($M \pm \sigma$)

Аспекты КЖ	Пол	«Отлично» (n = 72)	«Хорошо» (n = 323)	«Удовлетворительно» (n = 212)	«Плохо» (n = 24)
ФФ	М	85,02 ± 10,17 ^{д,п}	88,15 ± 24,06 ^{д,п}	86,07 ± 16,43 ^{д,п}	74,23 ± 13,54 ^{о,х,у}
	Д	80,04 ± 12,07 ^п	82,31 ± 41,28 ^{п*}	81,16 ± 23,06 ^{п*}	72,69 ± 6,08 ^{о,х,у}
ЭФ	М	74,01 ± 10,08 ^{д,х,п}	79,12 ± 19,33 ^{д,о,п}	77,29 ± 35,06 ^{п*}	66,54 ± 6,32 ^{д,о,х,у}
	Д	69,13 ± 9,0 ^{х,у,п}	74,39 ± 55,43 ^{о,п*}	76,51 ± 22,48 ^{х,п}	61,42 ± 6,6 ^{о,х,у}
СФ	М	78,32 ± 10,02 ^{д,х,у}	87,18 ± 36,25 ^{о,п*}	83,29 ± 13,33 ^{д,о,п}	74,68 ± 10,12 ^{х,у}
	Д	73,46 ± 9,18 ^{х,у}	86,32 ± 48,21 ^{х,п}	78,41 ± 11,03 ^{о,х}	74,19 ± 10,73 ^х
ШФ	М	78,55 ± 8,38 ^{х,у,п}	74,38 ± 16,3 ^{д,о,у,п}	68,59 ± 14,59 ^{д,о,х,п}	60,19 ± 10,24 ^{о,х,у}
	Д	77,99 ± 14,4 ^{х,у,п}	69,83 ± 24,46 ^{х,у,п}	63,92 ± 16,6 ^{о,х}	60,51 ± 8,03 ^{о,х}
ОБ	М	79,15 ± 8,21 ^{д,п}	82,53 ± 17,24 ^{д,п}	79,12 ± 11,78 ^{д,п}	70,03 ± 5,06
	Д	74,92 ± 10,38 ^п	78,14 ± 357,99 ^{п*}	74,95 ± 15,61 ^п	69,33 ± 4,22

^о Достоверность отличий с показателями детей, успевающими на «отлично» по рассматриваемому аспекту КЖ ($p < 0,05$), ^п $p < 0,01$;
^х достоверность отличий с показателями детей успевающими на «хорошо» по рассматриваемому аспекту КЖ ($p < 0,05$);
^у достоверность отличий с показателями детей, успевающими на «удовлетворительно» по рассматриваемому аспекту КЖ ($p < 0,05$);
^п достоверность отличий с показателями детей, успевающими на «плохо» ($p < 0,05$); ^{п*} $p < 0,01$;
^д достоверность отличий показателей мальчиков с показателями девочек по рассматриваемому аспекту КЖ, $p < 0,05$.

Выявленные более низкие показатели ФФ и ЭФ у детей с высоким когнитивным развитием, по сравнению с первоклассниками со средними и нормальными интеллектуальными способностями, могут отразиться на их состоянии здоровья в целом. При этом разница в уровне ФФ между мальчиками и девочками создает необходимость дифференцированного подхода оптимизирующих мероприятий. Требуется внимания также самое низкое СФ мальчиков с высокими показателями IQ, по сравнению с детьми других групп. Снижение ОБ КЖ первоклассников с высокими когнитивными способностями по сравнению с детьми среднего интеллектуального развития свидетельствует об ориентации школьных условий на «усредненного» ученика и требует организации на основе индивидуальных особенностей детей. Отсутствие гендерных отличий ОБ на фоне дисбаланса соотношений отдельных его аспектов у мальчиков и девочек с высоким уровнем IQ свидетельствует о необходимости обращать внимание, прежде всего, на составляющие показатели общего балла.

Наблюдение за КЖ детей с позиций и успеваемости в школе не в полной мере совпадает с показателями когнитивного развития. Так если у детей с высокими значениями IQ наблюдались самые низкие уровни ФФ, то у первоклассников, успевающих на «отлично», они выше показателей «плохо» успевающих детей, но ниже чем у детей, успевающих на «хорошо» и «удовлетворительно». Исследование ЭФ при разной академической успеваемости также показало ее несоответствие уровню интеллектуального развития, так как превалирование значений ЭФ у мальчиков мы наблюдали при всех показателях успеваемости, кроме «удовлетворительного», на фоне стабильно высоких показателях ЭФ при высоком когнитивном развитии у мальчиков. При высоком когнитивном развитии СФ находилось на самом низком уровне, а успевающих на «отлично» детей оно снижалось до значений «плохо» успевающих. Разнонаправленность изменений отдельных составляющих ОБ КЖ обусловила отсутствие статистически значимых отличий его уровня в целом

у большинства первоклассников при разной академической успеваемости, что делает его малоинформативным при оценке КЖ в целом у детей с разной успешностью и свидетельствует о необходимости более детального изучения особенностей здоровья с учетом когнитивных способностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У мальчиков и девочек первого класса с высоким уровнем когнитивного развития (IQ 120 баллов и выше) снижены показатели физического и эмоционального функционирования, а также общий балл качества жизни (опросник PedsQL 4.0), по сравнению с первоклассниками среднего интеллектуального развития (IQ 90–119 баллов).

У девочек высокого когнитивного уровня, по сравнению с мальчиками аналогичной группы, статистически значимо ниже физическое, эмоциональное, школьное функционирование и более высокие показатели социального функционирования.

У мальчиков с IQ 120 баллов и выше зарегистрированы самые высокие уровни школьного функционирования ($78,62 \pm 12,18$) балла.

Показатели качества жизни, как у мальчиков, так и у девочек с высоким уровнем когнитивного развития, не отражают аналогичные у детей, успевающих на «отлично».

Дисбаланс качества жизни первоклассников с разным уровнем когнитивного развития требует дифференцированного медико-психолого-педагогического сопровождения детей в данный возрастной период.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Перельман Н.Л. История и методологические основания представлений о качестве жизни. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;72:112–119.
2. Зубец А.Н. Российские и международные подходы к измерению качества жизни. М.: 2020. 112 с.
3. Bruil J., Maes S., Le Coq L., Boeke J. The development of the How Are You. (HAY), a quality of life questionnaire for children with a chronic illness. *Quality of life News litter*. 1998;3:9.
4. Панова М.А. Особенности социализации младших школьников с нарушением интеллекта. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;1(12):3–6.
5. Ершова И.Б. Особенности тревожности, вегетативных проявлений и адаптации детей начальных классов при разном когнитивном уровне развития. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского универ-*

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

А.А. Лебедеко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2, проректор, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ✉ leb.rost@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

ситета им. И.И. Мечникова. 2020;12(3):55–62. doi: 10.17816/mechnikov39489.

6. Долгова В.И., Капитанец Е.Г., Дедышева Н.Н. Исследование адаптации первоклассников с учётом гендерных различий. *Учёные записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2021;12(202):486–493.
7. Шумакова Н.Б. Специфика и проблемы развития одаренных детей в младшем школьном возрасте. *Психолого-педагогические исследования*. 2018;10(1):1–7.
8. Новикова А.А., Ларкина И.В. Эмоциональное развитие детей младшего школьного возраста с интеллектуальными нарушениями – необходимое условие успешной адаптации в обществе. *Молодой ученый*. 2017;35(169):93–96.
9. Векслер Д. Шкала интеллекта Векслера для детей. 5-е изд. Блумингтон, Миннесота: Пирсон, 2014.

REFERENCES

1. Perelman N.L. History and methodological foundations of ideas about the quality of life. *Byulleten fiziologii i patologii dihaniya = Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2019;72:112–119. (In Russ.).
2. Zubec A.N. Russian and international approaches to measuring the quality of life. Moscow: 2020. 112 p. (In Russ.).
3. Bruil J., Maes S., Le Coq L., Boeke J. The development of the How Are You. (HAY), a quality of life questionnaire for children with a chronic illness. *Quality of life News litter*. 1998;3:9.
4. Panova M.A. Features of socialization of younger schoolchildren with intellectual disabilities. *Mezhdunarodnyi studentcheskii nauchnyi vestnik*. 2018;1(12):3–6. (In Russ.).
5. Ershova I.B. Features of anxiety, vegetative manifestations and adaptation of primary school children with different cognitive levels of development. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(3):55–62. (In Russ.) doi: 10.17816/mechnikov39489.
6. Dolgova V.I., Kapitanec E.G., Dedisheva N.N. Study of adaptation of first graders taking into account gender differences. *Uchenye zapiski universiteta imeni P. F. Lesgafta*. 2021;12(202):486–493. (In Russ.).
7. Shumakova N.B. The specifics and problems of the development of gifted children in primary school age. *Psichologo-pedagogicheskie issledovaniya = Psychological-educational studies*. 2018;10(1):1–7. (In Russ.).
8. Novikova A.A., Larkina I.V. Emotional development of primary school children with intellectual disabilities is a necessary condition for successful adaptation in society. *Molodoi uchenii = Young scientist*. 2017;35(169):93–96. (In Russ.).
9. Veksler D. Wexler's Intelligence Scale for Children. Fifth edition. Bloomington, MN: Pearson; 2014. (In Russ.).

И.Б. Ершова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганская Народная Республика, Россия; irina-ershova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9780-9436>

А.М. Левчин – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет; Ростов-на-Дону, Россия; temalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2016-2616>

Статья поступила в редакцию 15.01.2024; одобрена после рецензирования 19.04.2024; принята к публикации 06.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

A.A. Lebedenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases No. 2, Vice-Rector, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; leb.rost@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

I.B. Yershova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Infections, St. Luke Lugansk State Medical University, Luhansk People's Republic, Russia; irina-ershova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9780-9436>

A.M. Levchin – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pediatric Diseases No. 2, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; temalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2016-2616>

The article was submitted 15.01.2024; approved after reviewing 19.04.2024; accepted for publication 06.06.2024

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 796:612:371

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-50-55>

Повышение адаптации школьников на уроке физической культуры с учетом интегральных показателей функционального класса обучающихся

Виктор Владимирович Горелик

Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия

Аннотация. Представлено физиологическое обоснование применения методов педагогического контроля с использованием экспресс технологий, реализованных в виде ПАК «Варикард», «Экспресс-оценка физического здоровья школьников» для мониторинга адаптации и здоровья учеников 10–12 лет в процессе проведения с ними занятий учебным предметом «физическая культура» (ФК).

Полученные данные показывают, что применение предлагаемого физиолого-педагогического контроля методами экспресс технологий является основой для разработки и использования индивидуально-типологического подхода в подборе двигательных нагрузок и средств ФК, основанного на выделении типов вегетативной регуляции функций организма и сердечно-сосудистой системы занимающихся.

Ключевые слова: адаптация, школьники 10–12 лет, тип вегетативной регуляции, функциональный класс здоровья, физическая культура, индексы здоровья

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-50-55>

Physiological concept of modern medical and biological it methods, used at school in physical culture lessons

Viktor V. Gorelik

Togliatti State University, Togliatti, Russia

Abstract. The physiological substantiation of the use of IT methods, implemented in the form of ACS "Varicard", is given to monitor the adaptation and health of schoolchildren during classes with them in the subject "physical culture" (PK).

The use of the proposed physiological and pedagogical control is aimed at using an individual approach in the selection of motor loads and means of physical activity in accordance with the Federal State Educational Standard, based on the identification of types of autonomic regulation of body functions and the cardiovascular system of those involved.

Keywords: adaptation, schoolchildren 10–12 years old, type of vegetative regulation, functional health class, physical education, health indices

Интенсификация вследствие информатизации и компьютеризации учебного процесса приводит к дополнительным психофизическим нагрузкам для обучающихся школьного возраста [1, 2]. Повышенные учебные нагрузки делают значимым и актуальным применение учителем на уроке по дисциплине «физическая культура» (ФК) физиолого-педагогического контроля, что позволяет своевременно и объективно отслеживать переносимость двигательных нагрузок и состояние здоровья в условиях учебных занятий [3, 4]. Это вызывает необходимость применения на уроках ФК инновационных технологий для оценки функциональных систем (ФС) занимающихся ФК по их функциональному классу.

Приоритетной задачей учителя является выявление индивидуальной динамики дезадаптации занимающихся как реакцию на чрезмерные, не соответствующие

физиологическим возможностям занимающихся двигательные нагрузки [5]. Выполнение этой задачи на качественной основе опыта и интуиции учителя не соответствует требованиям учебного процесса, в том числе по ФК и приводит к издержкам в состоянии здоровья учащихся. Физиологическая диагностика и педагогический анализ состояния здоровья по уровню адаптации к двигательной активности на уроке ФК дает возможность учителю оценить, как переносимость физической нагрузки, так и эффективность влияния ее вида и характеристик на здоровье учащихся [6, 7].

Особенно важно для практики ФК, чтобы применяемые тренировочные и развивающие методы на уроках ФК базировались на индивидуально-типологических особенностях групп детей, позволяющих реализовать индивидуально-групповой подход, наиболее приемлемый для современной классно-урочной

системы занятий. Это позволит предупредить нарастание утомления и его переход в переутомление, срыв физиологической адаптации при выполнении учебных физических нагрузок разной интенсивности и объема, оказывающих воздействие индивидуальной направленности на занимающихся [8].

Применение результатов таких исследований дают возможность решения проблем обеспечения безопасности для здоровья обучающихся, создания оптимальных условий для связи обучения, психофизического развития и повышения физической подготовленности обучающихся разных индивидуально-типологических групп [6, 7, 8]. Использование для медико-педагогического контроля современных диагностических цифровых технологий, основанных на регистрации ведущих для адаптации физиологических функций ССС можно рассматривать как направление **цифровизации учебного предмета ФК**.

Занятия на уроках физической культуры обычно проводятся в объединенных возрастных группах, без учета индивидуальных показателей, таких как половозрастные показатели, тип вегетативной регуляции (ТВР) сердечно-сосудистой системы как ведущей для адаптации организма учащихся к двигательным нагрузкам. Поэтому высокотехнологичное исследование особенностей реагирования школьников на физические нагрузки, в том числе в зависимости от индивидуальных типологических характеристик вегетативных регуляторных систем здоровых детей школьного возраста, является весьма актуальным [6, 8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить физиологическое обоснование применения методов педагогического контроля с использованием экспресс технологий, реализованных в виде ПАК «Варикард», «Экспресс-оценка физического здоровья школьников» для мониторинга адаптации и здоровья учеников 10–12 лет в процессе проведения с ними занятий учебным предметом «физическая культура».

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено программно-аппаратным комплексом (ПАК) «Варикард 2.51», который применяли для анализа показателей variability сердечного ритма (ВСР) на основе регистрации ЭКГ. Метод ВКР и его IT программное обеспечение позволяет вычислять до 40 различных параметров функционального состояния организма и регуляторного влияния вегетативной нервной системы (ВНС) и центральной нервной системы (ЦНС) на сердечно-сосудистую систему (ССС), определяющих показатели адаптации, с помощью которых оценивается уровень здоровья занимающихся. Метод ВСР рекомендуется как российскими, так и европейскими стандартами в области кардиологических исследований [4, 8].

Метод экспресс-оценки физического здоровья школьников. Оценка уровня физического развития (низкий, ниже среднего, средний, выше среднего, высокий) и отклонений в состоянии здоровья была выполнена по скрининговому методу «Экспресс-оценка физического здоровья школьников» (метод разработан С.В. Хрущевым, С.Д. Поляковым и А.М. Соболевым, ГУ НЦЗД РАМН, ВФД № 19 СЗАО, г. Москва, 2005 г., Россия). Данная программа послужила основой составления индивидуализированных физкультурно-оздоровительных программ на весь период обучения в школе [8].

Оценка уровня адаптации и здоровья проводилась с помощью интегративной характеристики «функциональный класс организма», основанной на учении Казначеева В.П. о донозологических адаптационных состояниях, переходных от здоровья, как высокого функционального класса организма, к истощению и срыву адаптационных возможностей и переходу к болезни [8]. Метод ВСР, разработанный Казначеевым В.П. и Баевским Р.М. и основанный на компьютерных технологиях, позволяет оценить не только регуляторные влияния ВНС и ЦНС на функциональные перестройки ССС под влиянием двигательных нагрузок при занятиях ФК, но и физиологическое состояние всего организма.

В исследовании приняли участие 20 мальчиков в возрасте 10–12 лет. В ЭГ и КГ было по 10 мальчиков в каждой группе. В ЭГ группе мальчики дополнительно занимались коррекционно-развивающими упражнениями с учетом типов вегетативной регуляции. Занятия проводились два раза в неделю в течение 45 минут. В КГ два дополнительных по физической культуре занятия проходили с использованием спортивных игр. Исследовательская работа осуществлялась на базе МБУ «Школа № 91» г. Тольятти. Измерения проводились с января 2023 года по апрель 2023 года. Все исследования были проведены в одинаковых условиях.

Обработку результатов проводили с помощью статистической программы SPSS версии 17.0. для Windows. Использовали методы сравнения Средних по T-критерию Стьюдента для парных выборок

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе исследования, как в ЭГ, так и в КГ, наблюдался пятый функциональный класс (рис. 1), который свидетельствует об донозологических состояниях обследуемых групп учеников мужского пола в возрасте 10–12 лет, занимающихся ФК.

Учителю физкультуры для адекватного выбора физической нагрузки на уроке ФК необходимо получить объективные диагностические данные о текущем состоянии здоровья школьников, для чего

в методике ВСР используется показатель функционального класса школьников, отражающий адаптационные возможности организма. Поскольку наблюдается напряжение регуляторных механизмов адаптации и функций сердечно-сосудистой системы, но нет истощения систем регуляции, не нарушена работоспособность, то это свидетельствует о том, что детский организм можно привести к состоянию физиологической нормы с помощью профилактических и оздоровительных мероприятий. Их подбор проводился в ЭГ на основе индивидуально-типологических особенностей вегетативной регуляции адаптационным процессом организма учащихся.

Школьникам, имеющим преобладание симпатической активности ВНС I, II типа вегетативной регуляции (ТВР), предлагались упражнения, направленные на формирование физической подготовленности средствами дозированной физической нагрузки. Применялись гимнастические упражнения из арсенала аэробики и упражнения по методу «стретчинг» для растягивания связок и мышц, повышения гибкости для улучшения расслабления мышечного аппарата организма и нормализации вегетативного баланса. Для школьников с IV ТВР с преобладанием парасимпатической активности предлагались подвижные игры и эстафеты. Этот вид двигательной активности влияет на нормализацию кровотока, поскольку направленная, кратковременная, с периодическими повторами физическая нагрузка во время подвижных игр, содействует развитию адаптационных реакций организма мальчиков и снижению преобладания парасимпатической активности и повышению баланса альтернативных регуляторных влияний отделов ВНС. Эти упражнения школьники выполняли как на уроке физической культуры, так и во внеурочное время дополнительных занятий физической культурой.

Общая оценка функционального состояния (ФС) регуляторных систем на конечном этапе исследования свидетельствует об оптимизации функционального состояния школьников. Это подтверждают показатели вегетативного гомеостаза, также наблюдается нормальная активность подкоркового сердечно-сосудистого центра и нормальная активность центральных уровней регуляции в ЭГ, рис. 2.

Общая оценка состояния регуляторных систем на конечном этапе исследования в КГ свидетельствует о нестабильности состояния регуляторных систем. Наблюдается умеренная тахикардия, умеренная аритмия, преобладание парасимпатической активности, усиление активности вазомоторного центра (рис. 3). Это подтверждают необходимость применения физкультурно-оздоровительных занятий на уроках физической культуры с учетом ТВР.

Оценка функционального состояния
Резко выраженное функциональное напряжение

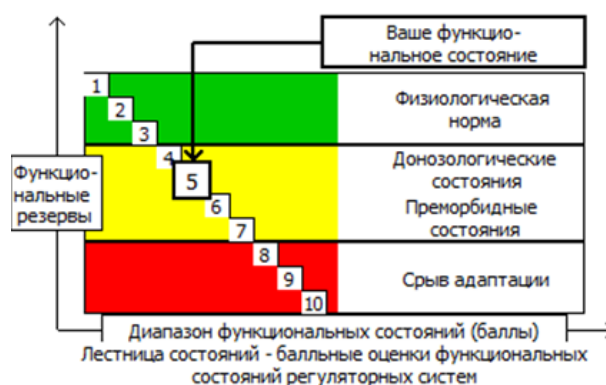


Рис. 1. Состояние регуляторных систем в ЭГ и КГ на начальном этапе исследования

Общая оценка состояния регуляторных систем (Сидя)

Характеристики системы регуляции сердечного ритма	Частные диагностические заключения	Показатель/Значение	Оценки в баллах	Sympathicus
А. Суммарный эффект регуляции	Умеренная тахикардия	HR=79,6	1	0,12
Б. Функции автоматизма	Нарушение ритма не выявлено	SDNN=44	0	0,37
В. Вегетативный гомеостаз	Равновесие симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы	SI=135	0	0,17
Г. Вазомоторный (сосудистый) центр	Нормальная активность подкоркового сердечно-сосудистого центра	PLF=35,4	0	-0,86
Д. Степень централизации управления	Нормальная активность центральных уровней регуляции	PVLF=27,0	0	0,97
Показатель активности регуляторных систем ПАРС+ (IRSA+): 1 (-0+1)				НТИ: 1

Рис. 2. Общая оценка регуляторных систем в ЭГ на конечном этапе исследования

Общая оценка состояния регуляторных систем (Сидя)

Характеристики системы регуляции сердечного ритма	Частные диагностические заключения	Показатель/Значение	Оценки в баллах	Sympathicus
А. Суммарный эффект регуляции	Умеренная тахикардия	HR=75,4	1	-0,19
Б. Функции автоматизма	Умеренная аритмия	SDNN=71	-1	-0,72
В. Вегетативный гомеостаз	Умеренное преобладание парасимпатической нервной системы	pNN50=24,6 7 RMSSD=42	-1	-0,32
Г. Вазомоторный (сосудистый) центр	Умеренное усиление активности вазомоторного центра, регулирующего сосудистый тонус	PLF=53,1	1	0,20
Д. Степень централизации управления	Нормальная активность центральных уровней регуляции	PVLF=24,0	0	0,73
Показатель активности регуляторных систем ПАРС+ (IRSA+): 4 (-2+2)				НТИ: 2

Рис. 3. Общая оценка регуляторных систем в КГ на конечном этапе исследования

В конце исследования в ЭГ, после применения методики занятий ФК с учетом ТВР, наблюдается положительная динамика ФС регуляторных систем ССС мальчиков 10–12 лет, о чем свидетельствует переход от пятого к первому функциональному классу в ЭГ, подтверждающий показатели физиологической нормы у школьников, занимающихся коррекционно-развивающими упражнениями, основанными на ТВР (рис. 4).

В КГ наблюдается в конце исследования четвертый функциональный класс (рис. 5), свидетельствующий о напряжении регуляторных механизмов адаптации и функций сердечно-сосудистой системы, но не истощении систем регуляции. При этом не нарушена физическая работоспособность, это свидетельствует о том, что детский организм можно привести к **состоянию** физиологической нормы с помощью оздоровительных физических упражнений при использовании упражнений с учетом ТВР, о чем свидетельствуют данные ЭГ (рис. 4).

Данные КГ, в которой занятия ФК проводились без учета типа вегетативной регуляции занимающихся, динамика изменений показателей ФС ССС занимающихся была незначительной, полной нормализации состояния организма в результате занятий ФК не наблюдалось.

Полученные данные о положительной динамике в ЭГ физиологических показателей сердечно-сосудистой системы и стабилизации функционального состояния школьников в ЭГ можно объяснить на основе более благоприятных психофизических условий занятий аэробикой, включающей элементы общефизической подготовки, сочетание разнообразных динамических и статических нагрузок с учетом индивидуально-типологических особенностей вегетативной регуляции ССС. Тогда как игровые занятия в КГ без учета индивидуальных особенностей вегетативной регуляции функций ССС, определяющих процессы адаптации организма к двигательным нагрузкам, не основаны на учете индивидуально-типологических регуляторных особенностей ВНС, что снижает эффективность занятий.

Оценивая интегральные индексы здоровья, на конечном этапе исследования установили, что в ЭГ показатели улучшились в сравнении с КГ. Средний показатель по индексам здоровья составлял 4,4 балла, а в КГ – 2,6 балла. Это подтверждает необходимость проводить занятие по физической культуре с учетом

типов вегетативной регуляции. При этом слабые звенья систем регуляции организма стабилизируются и повышаются адаптационные свойства детского организма. На уроке физической культуры школьники при этом выполняют физические упражнения, имея более высокий функциональный класс. Это позволяет выполнять физические упражнения не на пределе своих возможностей и не допускать срыва физиологических систем организма. Также отмечено улучшение физической подготовленности школьников при выполнении контрольных нормативов на уроке физической культуры (табл. 1).

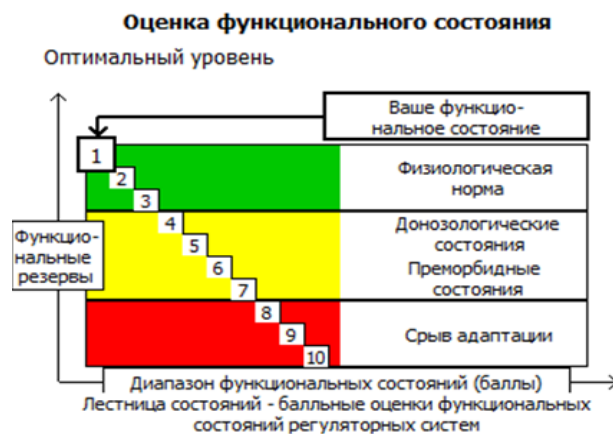


Рис. 4. Оценка состояния регуляторных систем в ЭГ на конечном этапе исследования

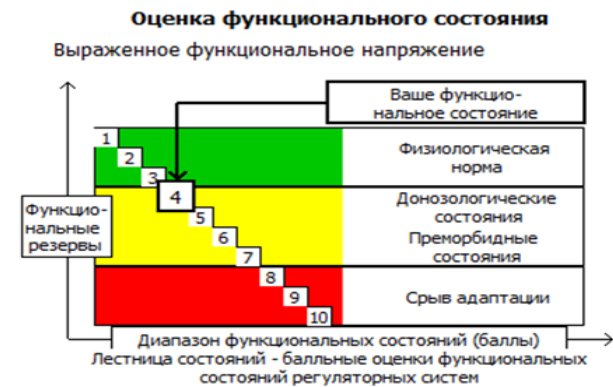


Рис. 5. Оценка состояния регуляторных систем в ЭГ на конечном этапе исследования

Таблица 1

Показатели интегральных индексов физического здоровья на конечном этапе исследования в ЭГ и КГ

Показатели ЭГ				Показатели КГ			
индексы	значение	баллы	оценка ФЗ	индексы	значение	баллы	оценка ФЗ
Индекс Кетле	16,6	4	Гармоничный	Индекс Кетле	19,8	3	Гармоничный
Индекс Робинсона	62	5	Высокий	Индекс Робинсона	108	2	Ниже среднего
Индекс Скибинского	1200	4	Выше среднего	Индекс Скибинского	1106	3	Средний
Индекс Шаповаловой	199	5	Высокий	Индекс Шаповаловой	146	3	Средний
Индекс Руфье	9,6	4	Выше среднего	Индекс Руфье	15	2	Ниже среднего
	Сумма	22	Выше среднего		Сумма	13	Ниже среднего

Учитывая интегральные индексы здоровья, учитель физической культуры подбирает упражнения для слабых звеньев регуляции организма ребенка, составляет индивидуальные карты учащихся и с учетом этих показателей организует процесс физической культуры. В результате, наблюдаются улучшенные показатели физической подготовленности ЭГ (табл. 2).

Показатели физической подготовленности в КГ группе улучшились незначительно по сравнению с ЭГ. Большинство показателей не достоверны. Это подтверждает необходимость индивидуализации занятий физической культурой с учетом типов вегетативной регуляции и индексов здоровья занимающихся школьников (табл. 3).

Таблица 2

Результаты тестирования физической подготовленности в ЭГ в начале и конце исследования

Название теста	В начале исследования	В конце исследования
Прыжок в длину с места (см)	150,00 ± 10,37	180,00 ± 14,37*
Подтягивание (кол-во раз)	2,37 ± 1,26	5,25 ± 1,24
Бег 30 метров (с)	6,60 ± 0,46	5,10 ± 0,38**
Челночный бег 3 × 10 (с)	9,62 ± 0,41	8,87 ± 0,29*
Подъем туловища из положения лежа на спине (количество повторений)	21,00 ± 2,26	27,25 ± 1,16**

** $p < 0,05$; * $p < 0,01$.

Таблица 3

Результаты тестирования физической подготовленности в КГ в начале и конце исследования

Название теста	В начале исследования	В конце исследования
Прыжок в длину с места (см)	148,00 ± 9,33	165,87 ± 8,43*
Подтягивание (кол-во раз)	2,26 ± 3,23	3,12 ± 2,29
Бег 30 метров (с)	6,40 ± 3,22	6,20 ± 2,18
Челночный бег 3 × 10 (с)	9,32 ± 3,44	12,12 ± 2,12
Подъем туловища из положения лежа на спине (количество повторений)	22,00 ± 0,23	23,87 ± 0,22*

* $p < 0,01$.

В современной школе в связи с интенсификацией обучения возрастает необходимость применения экспресс технологий для организации процесса физического воспитания. Большая плотность учеников в классах по 28–30 школьников затрудняет учителю общую оценку функциональных резервов школьников. Поэтому применение современных экспресс-технологий диагностики позволяет сохранить и укрепить здоровье детей и сформировать диагностическую карту на весь период обучения в школе. Это даст возможность учителю, родителям учитывать диагностическую карту на весь период обучения в школе и при необходимости вносить коррективы в учебный процесс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты проведенного обследования школьников мужского пола 10–12 лет показали, что обучающиеся в стандартизированных по функциональным показателям группах ЭГ и КГ с разной эффективностью адаптируются к двигательной нагрузкам в зависимости от учета в ЭГ ТВР ССС или игнорирования при выборе нагрузки индивидуальных особенностей регуляторных типов у занимающихся в КГ.

После занятий в ЭГ, с учетом типов вегетативной регуляции, классической аэробикой, функциональное состояние регуляторных систем адаптации организма улучшилось и стабилизировалось на показателях нормы.

В отличие от ЭГ, в КГ наблюдались незначительные улучшения функциональных показателей учащихся после занятий, содержание которых составлено без учета ТВР, только на основе учебной программы и игровых методик, не учитывающих индивидуальных особенностей адаптации занимающихся, что понижает психофизическую результативность урока ФК. Полученные данные подтверждают необходимость индивидуально-типологического подхода на основе учета ТВР. Для организации таких занятий необходимо проведение физиолого-педагогического контроля адаптации и здоровья занимающихся с использованием метода ВСП и экспресс-технологии физического здоровья школьников.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Горелик В.В. Улучшение показателей адаптации школьников к физическим нагрузкам при использовании индивидуального подхода с учетом типов вегетативной регуляции. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2022;12(4):29–39. doi: 10.47529/2223-2524.2022.4.9.

2. Игнатова Ю.П., Макарова И.И., Аксёнова А.В. Некоторые психофизиологические показатели и вариабельность сердечного ритма у юношей в зависимости от их индивидуально-типологических особенностей. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022;22(2):61–68. doi: 10.14529/hsm220207.

3. Жигало В.Я., Литвин Ф.Б., Булавкина Т.А. и др. Объективизация функционального состояния детского организма в условиях системной физической нагрузки. *Человек. Спорт. Медицина*. 2019;19(S1):77–82. doi: 10.14529/hsm19s110.

4. Семенов, Ю.Н. Стародубцев В.В., Шалкин П.В., Шалкин О.В. Приборы и методы оценки адаптации в различных видах спорта. *Эколого-физиологические проблемы адаптации. Материалы XIX симпозиума с международным участием*. М., 2022. С. 176–177.

5. Смирнова О.В., Овчаренко Е.С. Функциональное состояние организма младших школьников при разном уровне интеллектуального развития по данным вариабельности сердечного ритма. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S6):11.

6. Шлык Н.И. Оценка патологической брадикардии в покое и ортостазе у спортсменов по результатам анализа вариабельности сердечного ритма. *Физическое воспитание и спортивная тренировка*. 2023;1(43):87–93.

7. Яманова Г.А., Кудрин Р.А., Орлов Д.В. Спектральные параметры сердечного ритма-маркер риска развития дезадаптации учащихся различных учебных заведений. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(2):29–34. doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-29-34>.

8. Ячменев Н.В., Рубанович В.Б. Особенности динамики показателей вариабельности ритма сердца школьников 1–2 классов при цикловой организации уроков физической культуры. *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета*. 2018;8(3):167–180. doi: 10.15293/2226-3365.1803.12.

REFERENCES

1. Gorelik V.V., Filippova S.N., Nazarenko N.N. Improving the indicators of schoolchildren's adaptation to physical activity using an individual approach, taking into account the types

of vegetative regulation. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika = Sports medicine: research and practice*. 2022;12(4):29–39. (In Russ.) doi: 10.47529/2223-2524.2022.4.9.

2. Ignatova Yu.P., Makarova I.I., Aksenova A.V. Some psychophysiological parameters and heart rate variability in young males depending on their individual and typological characteristics. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine*. 2022;22(2):61–68. (In Russ.) DOI: 10.14529/hsm220207

3. Zhigalo V.Ya., Litvin F.B., Bulavkina T.A. et al. Functional status of the children with regular physical activity. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine*. 2019;19(S1):77–82. (In Russ.) doi: 10.14529/hsm19s110.

4. Semenov, Yu.N. Starodubtsev V.V., Shalkin P.V., Shalkin O.V. Devices and methods for assessing adaptation in various sports. *Ekologo-fiziologicheskie problemy adaptatsii. Materialy XIX simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem = Ecological and physiological problems of adaptation. Proceedings of the XIX Symposium with International Participation*. Moscow, 2022:176–177. (In Russ.).

5. Smirnova O.V., Ovcharenko E.S. Functional state of the body of junior schoolchildren at different levels of intellectual development according to heart rate variability. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S6):11. (In Russ.).

6. Shlyk N.I. Assessment of pathological bradycardia at rest and orthostasis in athletes with impaired cardioregulation. *Fizicheskoe vospitanie i sportivnaya trenirovka*. 2023;1(43):87–93. (In Russ.).

7. Yamanova G.A., Kudrin R.A., Orlov D.V. Heart rate variability is a marker of the risk of maladaptation of students of various educational institutions. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(2):29–34. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-29-34>.

8. Yachmenev N.V., Rubanovich V.B. Peculiarities of dynamics of variability indexes of heart rhythm of schoolchildren 1–2 classes at cyclic organization of lessons of physical culture. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta = Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin*. 2018;8(3):167–180. (In Russ.) doi: 10.15293/2226-3365.1803.12.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторе

В.В. Горелик – кандидат биологических наук, доцент кафедры адаптивной физической культуры, спорта и туризма, Тольяттинский государственный университет, доцент факультета физической культуры, школа-интернат № 5, Тольятти, Россия; lecgoy@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8767-5200>

Статья поступила в редакцию 28.03.2024; одобрена после рецензирования 23.04.2024; принята к публикации 04.06.2024.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

V.V. Gorelik – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Adaptive Physical Culture, Sports and Tourism, Togliatti State University, Associate Professor of the Faculty of Physical Culture, boarding school No. 5, Togliatti, Russia; lecgoy@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8767-5200>

The article was submitted 28.03.2024; approved after reviewing 23.04.2024; accepted for publication 04.06.2024.

Роль морфофункциональных асимметрий женского организма в вегетативной регуляции сердечного ритма во время климакса

Т.Л. Боташева¹✉, И.М. Фабрикант^{2,3}, Е.П. Горбанева², Е.В. Железнякова¹, О.П. Заводнов¹,
В.А. Змиенко¹, Л.Р. Гурбанова⁴, М.Д. Хлопонина⁵

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

³Областная клиническая больница № 2, Ростов-на-Дону, Россия

⁴Туркменская районная больница, Ставрополь, Россия

⁵Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Аннотация. Цель: изучение особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма (СР) у женщин в пери- и постменопаузальном периодах в зависимости от характера морфофункциональных асимметрий женского организма. Были обследованы 417 женщин 35–60-летнего возраста. Согласно латеральному поведенческому профилю асимметрий женского организма (тест Аннет) определяли характер вегетативной регуляции в покое и ортостазе по данным кардиоинтервалографии с помощью комплекса «Варикард 2.51» и программы «Эским-6». В результате установлено, что в репродуктивном периоде у женщин с правым латеральным фенотипом преобладал автономный контур регуляции вариабельности СР, а у амбидекстров доминировал центральный. Для амбидекстров и правшей была характерна эгалитарная модуляция, а для левшей – дыхательная типология вегетативной регуляции СР. В перименопаузе в латеральных подгруппах формировалось умеренное напряжение регуляторных механизмов, а в постменопаузе – высокое. У амбидекстров и левшей преобладала дискоординация регуляции СР. Таким образом, женщины с полярностью латерального фенотипа в позднем репродуктивном периоде отличались стабильностью и экономичностью механизмов вегетативной регуляции СР. Наиболее энергозатратные механизмы имели амбидекстры в постменопаузальном периоде, что является риском возникновения сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: вегетативная регуляция сердечного ритма, пери- и постменопаузальный периоды, морфофункциональные асимметрии женского организма, латеральный фенотип

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-56-62>

The role of morphofunctional asymmetries of the female body in the autonomic regulation of heart rate during menopause

T.L. Botasheva¹✉, I.M. Fabrikant^{2,3}, E.P. Gorbaneva², E.V. Zheleznyakova¹, O.P. Zavodnov¹,
V.A. Zmienko¹, L.R. Gurbanova⁴, M.D. Khloponina⁵

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia

⁴Turkmen District Hospital, Stavropol, Russia

⁵First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Abstract. The aim of the work was to study the features of autonomic regulation of heart rhythm (HR) in women in the peri- and postmenopausal periods, depending on morphofunctional asymmetries of the female body. A total of 417 women aged 35–60 were examined. According to the lateral behavioral profile of asymmetries of the female body (Annette's test), the nature of vegetative regulation at rest and orthostasis was determined according to the data of cardiac intervalography using the Varicard 2.51 complex and the Eskim-6 program. As a result, it was found that in the reproductive period in women with the right lateral phenotype, the autonomous circuit of HR variability regulation prevailed, and in ambidextrous women, the central one dominated. Ambidextrous and right-handers were characterized by egalitarian modulation, while left-handers were characterized by a respiratory typology of autonomic regulation of HR. In perimenopause, a moderate tension of regulatory mechanisms was formed in the lateral subgroups, and a high tension was formed in the postmenopausal subgroups. In ambidextrous and left-handers, discoordination of HR regulation prevailed. Thus, women with the polarity of the lateral

© Боташева Т.Л., Фабрикант И.М., Горбанева Е.П., Железнякова Е.В., Заводнов О.П.,

Змиенко В.А., Гурбанова Л.Р., Хлопонина М.Д., 2024

© Botasheva T.L., Fabrikant I.M., Gorbaneva E.P., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P.,

Zmienko V.A., Gurbanova L.R., Khloponina M.D., 2024

phenotype in the late reproductive period were distinguished by the stability and economy of the mechanisms of autonomic regulation of HR. Ambidextrous had the most energy-consuming mechanisms in the postmenopausal period, which is a risk of cardiovascular disease pathology.

Keywords: autonomic regulation of heart rate, peri- and postmenopausal periods, morphofunctional asymmetries of the female body, lateral phenotype

Несмотря на существенные достижения в области медикаментозного сопровождения климактерического периода, активную разработку и внедрение в практику заместительной гормональной терапии, отмечается значительное увеличение числа женщин с отклоняющимся от нормы течением климактерического периода, что актуализирует изучение новых механизмов компенсации формирования дисфункций на этапе угасания репродуктивной системы [1, 2]. На этапе климакса происходит перестройка организма, обусловленная инволюционными процессами в яичниках с постепенным снижением их гормональной функции, приводящими к возникновению нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных нарушений [3, 4, 5]. К числу функций, интегрирующих и отражающих состояние различных уровней нейрогуморальной регуляции, относится вегетативная регуляция сердечного ритма, так как сердечный ритм является индикатором адаптационных реакций всего организма к многочисленным экзогенным и эндогенным воздействиям [6].

Одним из эффективных подходов к изучению функциональных процессов в женском организме является асимметрология [7]. Данные литературы свидетельствуют о модулирующем влиянии морфофункциональных асимметрий женского организма и репродуктивной системы на функциональные процессы на различных этапах онтогенеза [8]. Формирование яйцеклетки в яичнике является ежемесячным, циклически повторяющимся латерализованным процессом, приводящим к становлению доминантного афферентно-эфферентного рефлекторного контура [9]. В результате этих повторяющихся функциональных процессов в женском организме на репродуктивном этапе формируются различные (правополушарные и левополушарные) программы регуляции функциональных процессов, что обуславливает на последующих этапах онтогенеза определенные особенности функционального «поведения» в различных подсистемах женского организма [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма у женщин в пери- и постменопаузальном периодах в зависимости от характера морфофункциональных асимметрий женского организма.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 132 женщины в возрасте 35–40 лет (1-я группа – поздний репродуктивный период), 149 женщин в возрасте 41–50 лет (2-я группа –

перименопаузальный период) и 136 женщин в возрасте 51–60 лет (3-я группа – постменопаузальный период). При формировании групп в качестве критериев включения была использована классификация стадий и номенклатур репродуктивного и пострепродуктивного периодов жизни женщины [8]. В зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий или латерального фенотипа (ЛФ) в каждой из групп были сформированы подгруппы: в 1-ю группу вошли 38 женщин с правым ЛФ (ПрЛФ), 29 – с левым ЛФ (ЛевЛФ), 34 – с амби-правым ЛФ (АпрЛФ) и 31 – с амби-левым ЛФ (АлевЛФ); во 2-ю группу вошла 41 женщина с ПрЛФ, 32 – с ЛевЛФ, 40 – с АпрЛФ и 36 – с АлевЛФ; в 3-ю группу вошли 38 – с ПрЛФ, 30 – ЛевЛФ, 35 – с АпрЛФ и 33 – с АлевЛФ.

Согласно юридическим аспектам проведения научных исследований (отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», от 29.12.1998 г.), все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования в 1-й и 2-й группах явились хирургическая менопауза, беременность, гормональная и заместительная терапия, эндокринная и соматическая патология в стадии декомпенсации или утраты функции. Критериями исключения из исследования в 3-й группе дополнительно явились отсутствие менструации менее года, уровень ФСГ менее 30 мМЕ/л, менопауза более 10 лет. Исследования проводились с 9 до 12 часов дня, у женщин 1-й и 2-й групп выполнялись с 3-го по 8-й день менструального цикла, в 3-й группе – произвольно. Выявление исходного поведенческого профиля осуществлялось по модифицированному тесту Аннет (1971). Анализ variability сердечного ритма и обработка кардиоинтервалограмм выполнялись с помощью программы «Эским-6» и комплекса «Варикард 2.51» (разработчик Институт внедрения новых медицинских технологий «Рамена», г. Рязань, Россия, <https://www.ramena.ru/index.php/ru/>). Методика регистрации сердечного ритма проводилась в клино- и затем в ортостазе по 5 мин в каждом состоянии. Изучались статистические, вариационные, спектральные и комплексные показатели сердечного ритма. Типы вегетативного баланса определялись автоматически с помощью программы «Эским-6». Статистический анализ массива данных выполняется в программе Statistica-6 с использованием параметрических методов. В выборках среднее, минимальное и максимальное значение,

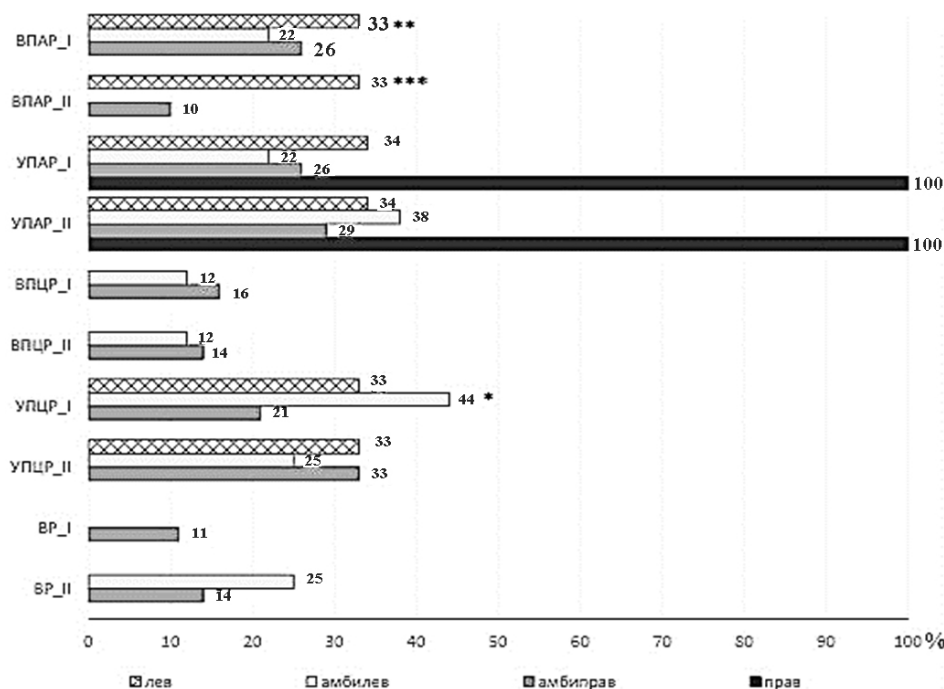
различные меры изменчивости или вариабельности дисперсий, вычислялись методами описательной статистики. Достоверность различий устанавливалась по t-критерию Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В процессе анализа типов вегетативной регуляции сердечного ритма (ВРСР) у женщин позднего репродуктивного периода (1-я группа) состояние вегетативного равновесия (ВР) отделов нервной регуляции как в покое лежа, так и при переходе в вертикальное положе-

ние (ортостаз), было выявлено только у амбидекстров с преобладанием правых признаков ($p = 0,036$; $p = 0,014$ соответственно), что свидетельствовало об устойчивости механизмов вегетативной регуляции в данной латеральной подгруппе (рис. 1).

В то же время у амбидекстров первой группы с преобладанием левых признаков как в положении лежа, так и при ортостазе в наибольшем числе случаев была умеренная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, указывающая на умеренное преобладание центральных механизмов регуляции (УПЦР) сердечного ритма.



* Распределения достоверно различаются при $p \leq 0,05$; ** распределения достоверно различаются при $p \leq 0,01$; *** распределения достоверно различаются при $p \leq 0,00$. 100 % составляют женщины с одноименным латеральным профилем в положении лежа или стоя суммарно по всем типам регуляции.

Рис. 1. Особенности типов вегетативной регуляции сердечного ритма в горизонтальном (I) и вертикальном (II) положениях тела у женщин в позднем репродуктивном периоде в зависимости от характера латерального фенотипа:

ВР – вегетативное равновесие; УПЦР – умеренное преобладание центральной регуляции; ВПЦР – выраженное преобладание центральной регуляции; УПАР – умеренное преобладание автономной регуляции; ВПАР – выраженное преобладание автономной регуляции

В случае ПрЛФ практически в 100 % случаев как в клино-, так и ортостазе были выявлены показатели, характерные для умеренного преобладания автономной регуляции (УПАР) ВРСР ($p = 0,031$ и $p = 0,025$ соответственно), что свидетельствовало об экономичном типе ВРСР в условиях покоя и при вертикальной нагрузке в данной латеральной подгруппе.

Изучение вклада отделов вегетативной нервной системы в регуляцию сердечного ритма у женщин, находившихся в перименопаузальном периоде, то есть 2-я группа обследуемых, показало, что ВР ВРСР регистрировалось только у амбидекстров как при АмлЛФ, так и при АлевЛФ (рис. 2).

При этом после перехода в вертикальное положение существенно увеличивалось число женщин-амбидекстров с ВР ($p = 0,025$). УПЦР было выявлено у наибольшего числа женщин-амбидекстров с правым латеральным фенотипом, АмлЛФ ($p = 0,039$).

При переходе в вертикальное положение тела отмечалось значимое увеличение числа женщин с АлевЛФ с признаками УПЦР ($p = 0,016$), хотя в позднем репродуктивном периоде данная форма ВРСР преобладала у женщин с АмлЛФ ($p = 0,014$), что свидетельствовало о повышении напряжения в работе механизмов ВРСР на фоне ортостаза.

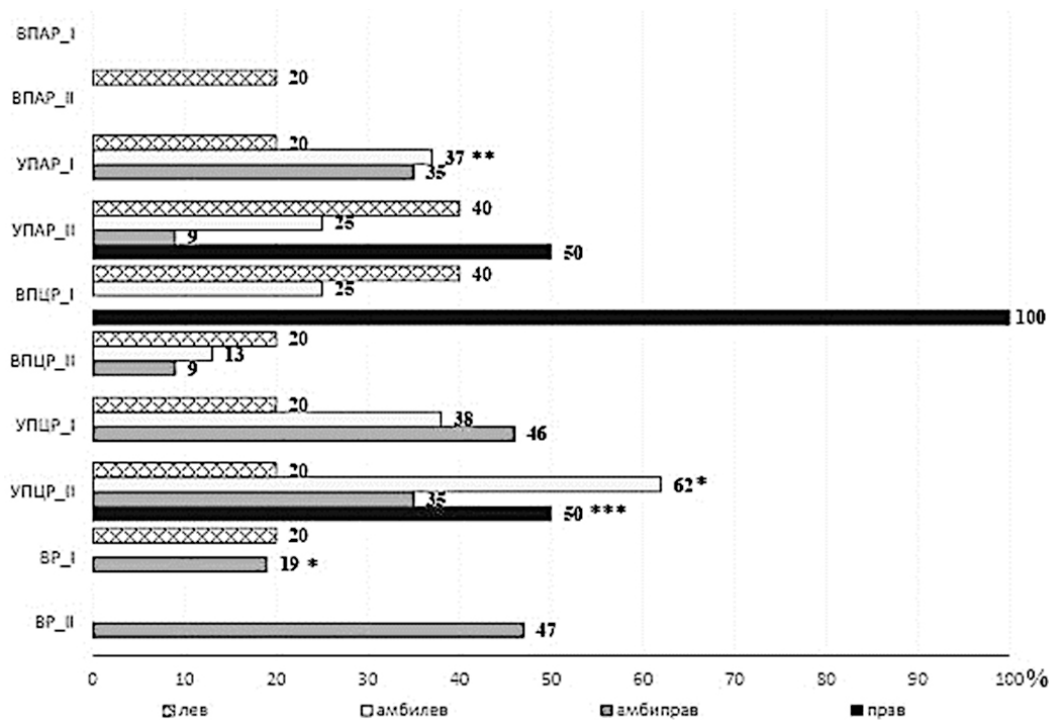


Рис. 2. Особенности типов вегетативной регуляции сердечного ритма в горизонтальном (I) и вертикальном (II) положениях тела у женщин в перименопаузальном периоде в зависимости от характера латерального фенотипа

Кроме этого, в периоде перименопаузы в горизонтальном положении отмечалось увеличение числа женщин с УПАР в случае амбидекстральных профилей (АпрЛФ и АлевЛФ), а при переходе в ортостаз – только у женщин с АлевЛФ ($p = 0,047, 0,026$ и $0,032$ соответственно), что можно связать с проявлением процессов дизрегуляции в функционировании сердечно-сосудистой системы. У женщин с ПрЛФ в 100 % случаев отмечалось выраженное преобладание центральной регуляции (ВПЦР) ВРСР. При этом наличие дизрегуляторных процессов у половины женщин с ПрЛФ в вертикальном положении тела приводило к усилению централизации ВРСР, а у другой половины – к усилению УПАР ВРСР.

У большинства женщин с ЛевЛФ и АлевЛФ выявлено выраженное преобладание центрального контура ВРСР, то есть значительное напряжение в процессах вегетативной регуляции ($p = 0,041$). При переходе в вертикальное положение у женщин с ЛевЛФ и АлевЛФ наблюдалась тенденция к уменьшению напряжения ВРСР ($p = 0,046$ и $p = 0,039$).

В третьей группе постменопаузального периода у большинства женщин с полярными (ПрЛФ и ЛевЛФ), а также с АпрЛФ в горизонтальном положении тела регистрировали УПЦР ВРСР ($p = 0,049$), однако в вертикальной позе у женщин с ПрЛФ и АпрЛФ отмечалось установление ВР ВРСР, тогда как у ЛевЛФ нарастало влияние УПЦР ($p = 0,016$) (рис. 3).

У женщин с АпрЛФ на фоне перехода в вертикальное положение не происходило изменение показателей ВРСР ($p = 0,043$). Для женщин с ЛевЛФ в состоянии покоя было характерно УПАР ВРСР ($p = 0,019$). Ортостатическая нагрузка у них вызывала парадоксальную реакцию ВРСР за счет проявления вагусной активности. У наибольшего числа представительниц с АпрЛФ на фоне ортостаза отмечалось усиление влияния УПАР ВРСР ($p = 0,038$). У 1/3 женщин в постменопаузальном периоде, независимо от характера латерального фенотипа, в состоянии покоя преобладал энергозатратный механизм ВПЦР ВРСР, относящийся к фактору риска развития сердечно-сосудистой патологии. В ортостатической пробе у женщин с АпрЛФ и АлевЛФ происходила активация неэффективных энергозатратных механизмов ВРСР, повышая риски развития патологии сердечно-сосудистой системы.

При анализе спектральной составляющей ВРСР было установлено, что у женщин первой группы с ПрЛФ преобладал автономный (парасимпатический) трофотропный контур ВРСР. При ЛевЛФ, АпрЛФ и АлевЛФ ведущим был центральный (симпатический) энергозатратный контур регуляции, что выражалось в преобладании низкочастотной составляющей суммарной мощности спектра, соответствующей сосудистой типологии. У ПрЛФ, АпрЛФ и АлевЛФ была выявлена эгалитарная модуляция ВРСР; при ЛевЛФ преобладала дыхательная типология ВРСР.

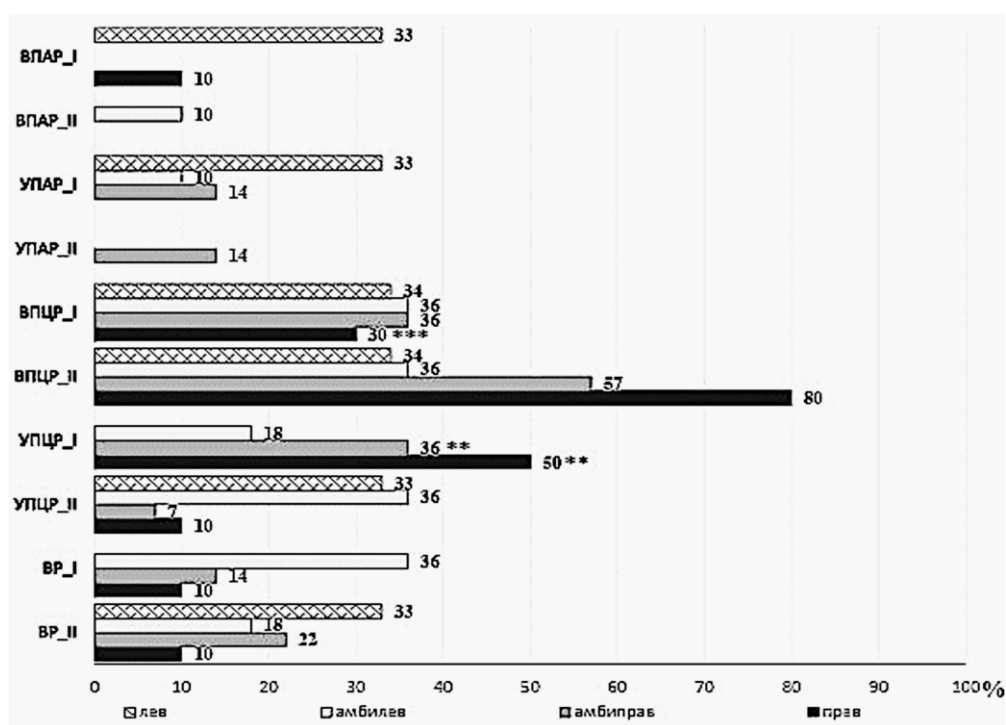


Рис. 3. Особенности типов вегетативной регуляции сердечного ритма в горизонтальном (I) и вертикальном (II) положениях тела у женщин в постменопаузальном периоде в зависимости от характера латерального фенотипа

Для женщин второй группы перименопаузального периода было характерно умеренное напряжение механизмов регуляции кардиоритма, что соответствовало донозологическому состоянию. В постменопаузальном периоде (третья группа женщин) при всех вариантах латеральных профилей отмечалось формирование значительного напряжения механизмов ВРСР, истощающих резервные возможности организма, которое выражалось в существенном доминировании высокочастотного компонента в структуре суммарной мощности спектра у женщин с полярными (ПрЛФ и ЛевЛФ) профилями асимметрий, что соответствовало дыхательной типологии ВРСР. У АпрЛФ и АлевЛФ был характерен эгалитарный тип регуляции сердечного ритма. У ЛевЛФ чаще развивалась дискоординация сердечного ритма, которая характеризовалась доминированием автономного контура регуляции на фоне выраженного представительства центральных гипоталамо-гипофизарных механизмов. Только в периоде постменопаузы у АлевЛФ регистрировалось снижение низкочастотного компонента спектра ВРСР, что указывало на снижение активности надгегментарного отдела нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о большей стабильности механизмов ВРСР у женщин с полярными типами латерального поведенческого про-

филя асимметрий в позднем репродуктивном периоде по сравнению с амбидекстральными профилями, что свидетельствует о роли межполушарных асимметрий в регуляции сердечного ритма. Наиболее энергозатратные механизмы ВРСР характерны для женщин-амбидекстров, преимущественно в постменопаузальном периоде, что относит их к группе риска по развитию сердечно-сосудистой патологии. Наибольшая лабильность механизмов ВРСР, независимо от типа латерального профиля, наблюдалась у женщин перименопаузального периода по сравнению с поздним репродуктивным и постменопаузальным периодами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Виноградова О.П., Бирючкова О.А., Можжухина И.Н. Альтернативные подходы к ведению пациенток с менопаузальными расстройствами. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2022;10(1;35): 51–59. doi: 10.33029/2303-9698-2022-10-1-51-59.
2. Santoro N., Roeca C., Peters B.A. et al. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2021;106(1):1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
3. Золотухин С.Е., Резниченко Н.А., Ткаченко К.Е. и др. Гормональный дисбаланс у женщин с климактерическим синдромом. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2022;27(2):36–40.

4. Мардиева Р.Р., Мазитова М.И., Мазитов Д.А. и др. Современный социо-соматический портрет женщины с патологическим климаксом. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(3):48–53. doi: 10.20969/VSKM.2023.16(3).48-53.

5. Simbar M., Nazarpour S., Alavi Majd H. et al. Is body image a predictor of women's depression and anxiety in postmenopausal women? *BMC Psychiatry*. 2020;20(202):1–8. doi: 10.1186/s12888-020-02617-w

6. Нейфельд И. В. Изучение взаимосвязи между климактерическими расстройствами и вариабельностью сердечного ритма в постменопаузе. *Лечение и профилактика*. 2022;1(12):40–45.

7. Черноситов А.В. Медико-биологические, психологические и социально-педагогические аспекты биологической асимметрологии. Ростов н/Д.: Общество с ограниченной ответственностью «ДГТУ-ПРИНТ». 2022. 100с.

8. Черноситов А.В., Орлов В.И., Васильева В.В. Функциональная межполушарная асимметрия как объект репродуктивного системогенеза. *Руководство по функциональной межполушарной асимметрии*. М.: Научный мир. 2009. С. 338–347.

9. Лебедев Д.А., Черноситов А.В., Боташева Т.Л. и др. Нейроэнергетические корреляты психоэмоциональных феноменов (проявлений) климактерического синдрома. *Российский психологический журнал*. 2019;16(1):14–31. doi: 10.21702/rpj.2019.1.1

REFERENCES

1. Vinogradova O.P., Biryuchkova O.A., Mozhzhukhina I.N. Alternative approaches to clinical management of patients with menopausal disorders. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie = Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Education*. 2022; 10(1;35): 51–59. (In Russ.) doi: 10.33029/2303-9698-2022-10-1-51-59.

2. Santoro N., Roeca C., Peters B.A. et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(1):1-15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.

3. Zolotukhin S.E., Reznichenko N.A., Tkachenko K.E. et al. Hormonal imbalance in women with climacteric syndrome. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i = Medical and social problems of the family*. 2022;27(2):36–40. (In Russ.).

4. Mardieva R.R., Mazitova M.I., Mazitov D.A. et al. A modern socio-somatic portrait of a woman with pathological climax. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny = The bulletin of contemporary clinical medicine*. 2023;16(3):48–53. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2023.16(3).48-53.

5. Simbar M., Nazarpour S., Alavi Majd H. et al. Is body image a predictor of women's depression and anxiety in postmenopausal women? *BMC Psychiatry*. 2020;20(202):1–8. doi: 10.1186/s12888-020-02617-w.

6. Neufeld I. V. Study of the relationship between menopausal disorders and heart rate variability in postmenopause. *Lechenie i profilaktika = Treatment and prevention*. 2022; 1(12):40-45. (In Russ.).

7. Chernositov A.V. Medico-biological, psychological and socio-pedagogical aspects of biological asymmetry. Rostov-on-Don, Limited Liability Company "DSTU-PRINT". 2022. 100 p. (In Russ.).

8. Chernositov A.V., Orlov V.I., Vasilieva V.V. Functional interhemispheric asymmetry as the object of the reproductive system Genesis. *A manual on functional interhemispheric asymmetry*. Moscow, Nauchnyj mir. 2009:338–347. (In Russ.).

9. Lebedev D.A., Chernositov A.V., Botasheva T.L., Stepanova T.A. Neuro-Energetic Correlates of Mental and Emotional Phenomena (Manifestations) of the Climacteric Syndrome. *Rossiiskii psikhologicheskii zhurnal = Russian Psychological Journal*. 2019;16(1):14–31. (In Russ.) doi:10.21702/rpj.2019.1.1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Татьяна Леонидовна Боташева – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; t_botasheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

Илья Михайлович Фабрикант – врач – травматолог-ортопед отделения травматологии и ортопедии, Областная клиническая больница № 2, Ростов-на-Дону; соискатель кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; forilusha@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0967-3037>

Елена Петровна Горбанева – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; gorbaneva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1598-6194>

Елена Васильевна Железнякова – кандидат медицинских наук, научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; elena.Gel.1961@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>

Олег Павлович Заводнов – кандидат биологических наук, научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ozz2007@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>

Вера Андреевна Змиенко – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; vesazonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>

Ляля Русдамовна Гурбанова – заместитель главного врача по медицинскому обслуживанию населения, Туркменская районная больница, Ставрополь, Россия; g_lr@mail.ru

Мария Дмитриевна Хлопонина – студентка, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, Москва, Россия; khloponinamaria@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-1976-6287>

Статья поступила в редакцию 26.01.2024; одобрена после рецензирования 22.04.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Tatyana L. Botasheva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Obstetrics and Gynecology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; t_botasheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

Ilya M. Fabrikant – orthopedic traumatologist of the Department of Traumatology and Orthopedics, Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don; candidate of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; forilusha@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0967-3037>

Elena P. Gorbaneva – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; gorbaneva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1598-6194>

Elena V. Zheleznyakova – Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Obstetric and Gynecological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; elena.Gel.1961@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>

Oleg P. Zavodnov – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Obstetric and Gynecological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ozz2007@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>

Vera A. Zmienko – Postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; vesazonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>

Lala R. Gurbanova – Deputy Chief Physician for Medical Care of the Population, Turkmen Regional Hospital, Stavropol, Russia; g_lr@mail.ru

Maria D. Khloponina – student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; khloponinamaria@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-1976-6287>

The article was submitted 26.01.2024; approved after reviewing 22.04.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Информативность метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке физической работоспособности

Ольга Александровна Овчинникова

Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия

Аннотация. У здоровых добровольцев производили оценку физической работоспособности по тестам PWC₁₇₀, максимального потребления кислорода и состояния микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью компьютеризованного анализатора ЛАКК-02. Показатели работоспособности соответствовали нормам возрастной группы, при этом были выявлены значимые корреляционные связи с показателями, полученными при проведении ЛДФ, что подтверждает информативность метода.

Ключевые слова: лазерная Допплеровская флоуметрия, микроциркуляция, работоспособность, максимальное потребление кислорода

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-63-67>

Informativeness of the LDF method in assessing physical performance

Olga A. Ovchinnikova

Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia

Abstract. In healthy volunteers, physical performance was assessed according to PWC₁₇₀ tests, maximum oxygen consumption and microcirculation status by laser Doppler flowmetry (LDF) using a computerized LAKK-02 analyzer. The performance indicators corresponded to the norms of the age group, while significant correlations were revealed with the indicators obtained during the LDF, which confirms the informativeness of the method.

Keywords: laser Doppler flowmetry, microcirculation, efficiency, maximum oxygen consumption

В настоящее время все чаще поднимается проблема физической активности населения. Обеспечение эффективности функционирования организма в значительной мере определяется оптимальной работой сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что обуславливает актуальность проблемы циркуляторного обеспечения транспорта кислорода для современной физиологии и медицины.

Сердечно-сосудистая и дыхательная системы являются ведущими звеньями в формировании реакции организма на воздействие различных факторов. Степень жизнедеятельности человека, или уровень его соматического (физического) здоровья, определяется в наибольшей степени развитием качества общей выносливости. Его физиологической основой являются аэробные возможности человека, отражающие способности организма доставлять и использовать кислород для энергопродукции при физической работе. Низкий уровень функционального резерва кардиореспираторной системы существенно снижает физическую и психическую работоспособность человека, вследствие чего возникают различные нарушения здоровья и сни-

жение жизненного тонуса, появляется неустойчивость к стрессам, снижается устойчивость организма к вредно действующим факторам, из-за чего появляется склонность к заболеваниям [1].

Каждое звено кардиореспираторной системы реальных условиях кровообращения является главным лимитирующим звеном при интенсивной мышечной работе. Напротив, дыхательный аппарат человека обладает «избыточным» резервом, который не используется даже при максимальной физической нагрузке, даже при самой тяжелой работе минутный объем дыхания очень редко доходит до уровня максимальной вентиляции легких. Учитывая, что сердечно-сосудистая система является одной из наиболее важных систем жизнеобеспечения организма и удобным объектом для врачебных наблюдений, она часто рассматривается как индикатор функционального состояния целостного организма [2].

Физическая работоспособность является интегративным выражением возможностей человека, входит в понятие его здоровья и характеризуется рядом объективных факторов. К ним относятся: телосложение

и антропометрические показатели, мощность, емкость и эффективность механизмов энергопродукции анаэробным и аэробным путем, сила и выносливость мышц, нейроэндокринная регуляция и психическое состояние [3]. Физическая работоспособность прямо пропорциональна количеству внешней механической работы, выполняемой с высокой интенсивностью.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка физической работоспособности по тестам PWC_{170} , максимального потребления кислорода и состояния микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью компьютеризованного анализатора ЛАКК-02.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие практически здоровые добровольцы, лица обоего пола, давшие добровольное согласие на проведение наблюдений за изменением параметров кровообращения при мышечной нагрузке, 12 женщин, ($24,3 \pm 5,1$) года, и 11 мужчин, ($22,3 \pm 2,9$) года.

Измерение артериального давления производили общеизвестным методом при помощи полуавтоматического тонометра (Microlife DP-50, Switzerland) для регистрации систолического (P_c) и диастолического (P_d) давления и частоты сердечных сокращений. Определение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) осуществлялось с помощью устройства – спиротест УСПЦ-01 (МИТК-М, Россия). Для определения функциональных возможностей аппарата внешнего дыхания рассчитывали жизненный индекс (ЖИ) как отношение ЖЕЛ к массе тела. Измерение артериального давления производили общеизвестным методом при помощи полуавтоматического тонометра (Microlife DP-50, Switzerland) для регистрации систолического (P_c) и диастолического (P_d) давления и частоты сердечных сокращений.

В качестве дозированной мышечной нагрузки использовали велоэргометрический тест PWC_{170} (велоэргометр Kettler, модель 7685-000, Germany), на основании результатов рассчитывали относительные и абсолютные показатели уровня физической работоспособности $PWC_{170\text{абс}}$ и величину максимально потребления кислорода (Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б. и др., 1988). Для увеличения объективности в оценке мощности выполненной работы при ЧСС, равной 170 уд./мин, следует исключить влияние весового показателя, что возможно путем определения относительного значения $PWC_{170\text{отн}} = PWC_{170\text{абс}}/m_{\text{тела}}$.

Показатель максимально потребления кислорода производился по формуле $MПК_{\text{абс}} = 2,2 PWC_{170} + 1070$, так же рассчитывали $MПК_{\text{отн}} = MПК_{\text{абс}}/m_{\text{тела}}$.

Оценку состояния микроциркуляции производили методом лазерной доплеровской флоуметрии

(ЛДФ) с помощью компьютеризованного анализатора ЛАКК-02 исполнение 4 (НПП «Лазма», Москва). Данный прибор сочетает две диагностические технологии – метод лазерной доплеровской флоуметрии и метод оптической тканевой оксиметрии, с помощью которых одновременно неинвазивно контролируются три параметра микроциркуляции крови: изменение перфузии ткани кровью (параметр ПМ), динамика изменения средней относительной кислородной сатурации крови (параметр SO_2) и показатель фракционного объемного кровенаполнения ткани в зоне измерения (параметр Vr) [4].

Тестировали кожу ладонной поверхности концевой фаланги II пальца кисти в течение 8 минут. Оценивали уровень перфузии (ПМ), среднее квадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации K_v и амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала. Среди звеньев регуляции микрокровотока выделяют «пассивные» и «активные» механизмы, которые в полосе частот от 0,005 до 3 Гц формируют пять неперекрывающихся частотных диапазонов: 0,007–0,017 Гц – диапазон эндотелиальной активности; 0,023–0,046 Гц – диапазон нейрогенной (симпатической адренергической) активности; 0,05–0,145 Гц – диапазон миогенной (гладкомышечной) активности; 0,2–0,4 Гц – диапазон респираторного ритма; 0,8–1,6 Гц – диапазон кардиального ритма [4, 5, 6]. Регистрируемый в ЛДФ-грамме колебательный процесс является результатом наложения колебаний, обусловленных функционированием «активных» и «пассивных» механизмов.

Амплитудно-частотный спектр колебаний рассчитывали с помощью вейвлет-преобразования и оценивали вклад эндотелиальных (Э), нейрогенных (Н) и миогенных (М) компонентов тонуса микрососудов, а также дыхательных (Д) и сердечных (С) ритмов. Рассчитывали миогенный и нейрогенный тонус микрососудов и показатель шунтирования.

Ввиду разброса результатов измерений амплитуд колебаний осуществлять диагностику работы того или иного механизма регуляции только по величинам амплитуд затруднительно. Поэтому кроме A_{max} анализировали функциональный вклад каждого звена в модуляцию микрокровотока – $(A_{\text{max}}/3\sigma) \times 100\%$ и вклад в общий уровень тканевой перфузии – $(A/\text{ПМ}) \times 100\%$. Данные нормированные параметры рассчитывались в автоматическом режиме после определения значения A_{max} в соответствующем частотном диапазоне [5].

Используя спектрофотометрический канал прибора ЛАКК-02, из полученных данных рассчитывали:

1) индекс перфузионной сатурации кислорода в крови:

$$S_m = SO_2 / \text{ПМ},$$

где ПМ – средняя перфузия;

2) параметр удельного потребления кислорода тканями:

$$U = (100 - SO_2) / V_r$$

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических критериев (в случае нормального распределения); при отклонении распределения от нормального применяли непараметрические критерии, тесноту связей между переменными оценивали по коэффициентам ранговой корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность функционирования организма в значительной мере определяется оптимальной работой кардиореспираторной системы, что обуславливает актуальность проблемы циркуляторного обеспечения транспорта кислорода для современной физиологии и медицины.

При сравнении показателей кардиореспираторной системы выявлено, что достоверно более высокое систолическое и пульсовое давление у мужчин на 16 и на 40 % соответственно ($p < 0,001$), по сравнению с женщинами. Поскольку давление в артериальной части кругов кровообращения является пульсирующим в соответствии с фазами работы сердца, для его гемодинамической характеристики принято использовать величину среднего давления, которая у мужчин была достоверно выше на 8 % ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами.

У мужчин выявлены достоверно более высокие значения показателей абсолютной физической работоспособности ($PWC_{170\text{абс.}}$) на 29 % ($p < 0,01$), абсолютного значения максимального потребления кислорода (МПК) на 24 % ($p < 0,01$), жизненной емкости легких на 28 % ($p < 0,001$) по сравнению с женщинами. Относительные значения МПК и PWC_{170} не имели значимых отличий в группах сравнения.

Физическая работоспособность в тесте PWC_{170} выражается величиной мощности нагрузки, которую испытуемый может выдержать при частоте сердечных сокращений (ЧСС), равной 170 уд./мин. Выбор этой частоты основан на том, что зона оптимального функционирования сердечно-сосудистой системы находится в диапазоне 170–190 уд./мин. Таким образом, с помощью этого теста можно определить ту мощность нагрузки, при которой сохраняется оптимальное функционирование сердечно-сосудистой системы [7]. Показатели как абсолютной, так и относительной работоспособности, полученные в ходе нашего исследования, соответствовали нормальным значениям для здоровых лиц.

Корреляционные взаимосвязи: для всех испытуемых $PWC_{170\text{абс.}}$ коррелировало с нормированной

амплитудой миогенного ($r = -0,423$, $p < 0,05$) ритма кровотока, с жизненной емкостью легких ($r = 0,460$, $p < 0,05$), абсолютным значением максимального потребления кислорода ($r = 0,924$, $p < 0,01$) и миогенным тонусом ($r = 0,430$, $p < 0,05$). Таким образом, зафиксирована взаимосвязь показателя $PWC_{170\text{абс.}}$ с функционированием регуляторных механизмов микроциркуляторного русла, в частности функциональным вкладом кардиальных и миогенных ритмов в регуляцию микроциркуляторного русла артериальной крови пропорциональна показателю амплитуды сердечного ритма (Ac) и косвенно указывает на дилатацию артериолярных сосудов [5]. Установленная корреляционная взаимосвязь показателя $PWC_{170\text{абс.}}$ с нормированной амплитудой сердечного ритма ($r = 0,530$, $p < 0,05$), подтверждает способность выполнять физическую работу от количества артериальной крови, поступающей в микроциркуляторное русло.

Важность тонуса сосудистого русла в обеспечении работоспособности указывает и обратная зависимость показателя PWC_{170} от амплитуды миогенных осцилляций резистивных микрососудов и прямая взаимосвязь с их миогенным тонусом. В физиологической интеграции управления кровотоком именно миогенный тонус является последним звеном контроля микроциркуляции непосредственно перед капиллярным руслом.

Опубликованные данные указывают на однонаправленную реакцию сосудистого тонуса на физическую нагрузку, проявляющуюся в увеличении скорости распространения пульсовой волны в сосудах эластического и мышечного типа [8]. По всей видимости, эта реакция характерна не только для магистральных сосудов, но и реализуется на уровне системы микроциркуляции.

Величина максимальной аэробной производительности – величина максимального потребления кислорода (МПК) – является интегральным показателем функционального состояния организма и его физической работоспособности [9].

$MПК_{\text{абс.}}$ был взаимосвязан с нормированной амплитудой миогенного ритма ($r = -0,420$, $p < 0,05$) и миогенным тонусом ($r = 0,432$, $p < 0,05$). Установлена прямая взаимосвязь показателя $MПК_{\text{абс.}}$ с нормированными амплитудами сердечных ритмов ($r = 0,500$, $p < 0,05$) и обратная зависимость от нормированной амплитуды дыхательного ритма ($r = -0,436$, $p < 0,01$) указывает на обусловленность аэробной производительности эффективностью функционирования системы микроциркуляции.

Отмечена корреляция Sm с абсолютным значением физической работоспособности при пульсе 170 уд./мин ($PWC_{170\text{абс.}}$) у женщин ($r = -0,938$, $p < 0,01$) и у мужчин ($r = -0,624$).

Параметр удельного потребления кислорода (U) был связан с $PWC_{170\text{абс.}}$ и $PWC_{170\text{отн.}}$ у женщин ($r = -0,575$ и $r = -0,992$ соответственно, $p < 0,01$) и с аналогичными показателями у мужчин ($r = -0,593$ и $r = -0,982$ соответственно, $p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные взаимосвязи показателей $PWC_{170\text{абс.}}$ и индексом перфузионной сатурации кислородом крови говорят об информативности метода ЛДФ в оценке системы транспорта кислорода и ее важной роли в обеспечении физической работоспособности. Подтверждает это и тесная взаимозависимость как абсолютных, так и относительных показателей работоспособности (PWC_{170}) с параметром удельного потребления кислорода тканями (U), также полученного с помощью метода ЛДФ.

Таким образом, полученные данные подтвердили информативность и адекватность метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния и функционирования системы гемомикроциркуляции и ее важный вклад в обеспечение физической работоспособности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Власенко Р.Я., Балашова А.Д. Сравнительный анализ готовности к риску и аэробной производительности спортсменов с учетом их гендерных особенностей. *Вестник НовГУ*. 2021;3(124):11–16. doi: 10.34680/2076-8052.2021.3(124).11-16.
2. Рылова Н.В., Жолинский А.В., Биктимирова А.А. Метаболизм карнитина и максимальное потребление кислорода у юных спортсменов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;5:209–2014. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-209-214.
3. Кузьмин А.А., Силантьев М.Н., Челышкова Т.В. Максимальное потребление кислорода и функция внешнего дыхания велосипедистов подросткового возраста. *Теория и практика физической культуры*. 2021;11:59.
4. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. Под ред. А.И. Курпаткина, В.В. Сидорова. М.: Медицина, 2005. 256 с.
5. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;9;1(33):49–60.
6. Szyguła R. The changes in cutaneous microcirculation in judo athletes before the preparation period and in the competition period. *Medicina Sportiva*. 2008;12(1):8–13.
7. Физическая культура. Врачебный контроль и самоконтроль занимающихся физическими упражнениями и спортом: учебно-методическое пособие. Пермский государственный национальный исследовательский университет. Пермь, 2021. 95 с. URL: <http://www.psu.ru/nauka/>

elektronnye-publikatsii/uchebnye-posobiya-i-metodicheskie-materialy/k-v-chedov-fizicheskaya-kultura-vrachebnyj-kontrol-i-samokontrol-zanimayushchikhsya-fizicheskimi-uprazhneniyami-i-sportom.

8. Головкин Н.Г., Божук Т.Н. Динамика пульсовой волны и сосудистые реакции при беговых нагрузках. *Наука – 2020*. 2017;1(12):98–104.

9. Волков В.В., Тамбовцева Р.В. Измерение максимального потребления кислорода: к вопросу о выборе протокола. *Современные вопросы биомедицины*. 2022;3(20):43–51. doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_3.

REFERENCES

1. Vlasenko R.YA., Balashova A.D. Comparative analysis of the readiness for risk and aerobic performance among male and female athletes. *Vestnik NovGU = Vestnik NOV/SU*. 2021;3(124):11–16. (In Russ.) doi: 10.34680/2076-8052.2021.3(124).11-16.
2. Rylova N.V., Zholin A.V., Biktimirova A.A. Carnitine metabolism and maximum oxygen consumption in young athletes. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):209–214. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-209-214.
3. Kuzmin A.A., Silantsev M.N., Chelyshkova T.V. Maximum oxygen consumption and external respiratory function in adolescent cyclists. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury = Theory and practice of physical culture*. 2021;11:59. (In Russ.)
4. Laser Doppler fluometry of blood microcirculation. Guide for physicians. A.I. Kurpatkina, V.V. Sidorova (Eds). Moscow, Medicine, 2005. 256 p. (In Russ.)
5. Fedorovich A.A. The functional state of regulatory mechanisms of microvasculature in normal and arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2010;9;1(33):49–60. (In Russ.)
6. Szyguła R. The changes in cutaneous microcirculation in judo athletes before the preparation period and in the competition period. *Medicina Sportiva*. 2008;12(1):8–13.
7. Physical education. Medical control and self-control of those engaged in physical exercises and sports: educational and methodological manual. Perm State National Research University. Perm, 2021. 95 p. (In Russ.) URL: <http://www.psu.ru/nauka/elektronnye-publikatsii/uchebnye-posobiya-i-metodicheskie-materialy/k-v-chedov-fizicheskaya-kultura-vrachebnyj-kontrol-i-samokontrol-zanimayushchikhsya-fizicheskimi-uprazhneniyami-i-sportom>.
8. Golovko N. G., Bozhuk T. N. Dynamics of pulse wave in vascular reactions in cross-country loads. *Nauka – 2020*. 2017;1(12):98–104. (In Russ.)
9. Volkov V.V., Tambovtseva R.V. Maximum oxygen consumption and muscle mass working during the step test: a pilot study. *Sovremennye voprosy biomeditsiny = Modern Issues of Biomedicine*. 2022;3(20):43–51. (In Russ.) doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_3.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторе

О.А. Овчинникова – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и методики обучения биологии, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия; olechki-net@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 24.05.2023; одобрена после рецензирования 10.03.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

O.A. Ovchinnikova – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Biology and Methods of Teaching Biology, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia; olechki-net@yandex.ru

The article was submitted 24.05.2023; approved after reviewing 10.03.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Сравнительная оценка эффективности сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью и медитативных дыхательных упражнений при моделировании аллостатической нагрузки

Д.В. Файнштейн, А.С. Фокина, Г.А. Севрюкова ✉, А.Н. Долецкий, С.В. Клаучек

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Проведен сравнительный анализ эффективности метода сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью и медитативных дыхательных упражнений при моделировании аллостатической нагрузки. Исследование биоэлектрической активности головного мозга проводилось по данным электроэнцефалографии. Состояние вегетативной реактивности обследуемых оценивалось при помощи спектрального анализа вариабельности ритма сердца. Показано, что курсовое использование процедур сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью оказывает позитивное влияние на уровень биоэлектрической активности коры головного мозга, реактивность вегетативной нервной системы и способствует оптимизации респираторной функции на фоне моделирования паттерна дыхания канюленосителя как источника аллостатической нагрузки.

Ключевые слова: сенсомоторное управление дыханием, биологическая обратная связь, медитативные дыхательные упражнения, канюленосители, аллостатическая нагрузка

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-68-72>

The analysis of the effectiveness of sensorimotor control of breathing with biofeedback and meditative breathing exercises in modeling allostatic load

D.V. Faynshteyn, A.S. Fokina, G.A. Sevriukova ✉, A.N. Doletsky, S.V. Klauchek

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The effectiveness of the method of sensorimotor breathing control with biofeedback and meditative breathing exercises in modeling allostatic load was analyzed. The bioelectrical activity of the brain was studied using electroencephalography. The reactions of the autonomic nervous system were assessed using spectral analysis of heart rate variability. A course of using sensorimotor breathing control procedures with biofeedback has a positive effect on the level of bioelectrical activity of the brain and the reactivity of the autonomic nervous system. These techniques optimize respiratory function by simulating the breathing pattern in chronic tracheostomy patients, as allostatic load.

Keywords: sensorimotor control of breathing, biofeedback, meditative breathing exercises, chronic tracheostomy patients, allostatic load

В последние годы особое внимание уделяется коррекции функционального состояния человека в условиях аллостатической нагрузки. Концепция аллостаза, предложенная в работе Sterling P., Eyer J. (1988) рассматривает его как механизм, побуждающий организм отрабатывать индивидуальные стратегии адаптации, направленные на поддержания здоровья путем «достижения стабильности через изменения» [1, 2]. С этих позиций нами рассмотрена проблема долгосрочной адаптации функции внешнего дыхания хронических канюленосителей – людей, живущих с трахеостомой после проведения тотальной ларингоэктоми. В случае успешного радикального лечения по поводу злокачественных новообразований, при многолетнем отсутствии рецидивов и метаста-

зов, эти лица считаются практически здоровыми [3]. В этом случае аллостатическая нагрузка определяется тем, что у таких пациентов частично исключаются из процесса дыхания воздухоносные пути: полость носа, носоглотка и гортань до начального отдела трахеи, и дыхание осуществляется через трахеостому. Несмотря на это, они ведут активный образ жизни, продуктивно трудятся и осуществляют полноценную рекреационную деятельность [4]. В связи с этим представляются актуальными вопросы оптимизации процессов адаптации кардиореспираторной и центральной нервной систем в условиях аллостатической нагрузки у хронических канюленосителей с использованием физиологически обоснованных функциональных методов регуляции дыхания.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установление оптимизирующей эффективности метода сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью при моделировании условий дыхания хронических канюленосителей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 35 обследуемых (19 женщин и 16 мужчин) в возрасте 24–45 лет. При моделировании условий дыхания через трахеостому учитывались специфические анатомо-физиологические особенности выполнения данной функции хроническими канюленосителями: с помощью специального зажима для носа исключалось носовое дыхание; ротовое дыхание осуществлялось через загубник с фиксированным сечением (диаметр трахеостомической трубки – 9 мм). Это позволяло имитировать дыхание через трахеостомическую трубку с раздуваемой манжетой, традиционно используемой для полного исключения прохождения воздуха вне канюли. Выполнение условий, регламентирующих дыхание, являлось обязательным для всех участников исследования.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга проводилось по данным электроэнцефалографии [5] («Нейрон-Спектр», г. Иваново, Россия). Регистрировали ЭЭГ по международной схеме 10–20 % от 8 отведений: лобная область F3-F4; прецентральная область C3-C4; теменная область P3-P4; затылочная область O1-O2. В качестве референтного использовался объединенный ушной электрод. Все обследуемые перед регистрацией ЭЭГ проходили адаптацию к условиям лаборатории в течение 10 минут и предварительный инструктаж.

ЭЭГ анализировали по следующим стандартным частотным диапазонам: дельта (0,5–3 Гц), тета (4–7 Гц), альфа (8–13 Гц), бета-низкой (b1 – 14–20 Гц), бета-высокой (b2 – 21–40 Гц). Производилась регистрация фоновой ЭЭГ в состоянии физиологического покоя при закрытых глазах, а также до и после однократного и курсового применения процедур с биологической обратной связью (БОС) и медитативных дыхательных упражнений (МДУ) для сравнительной оценки их эффективности.

Состояние вегетативной реактивности обследуемых оценивалось при помощи спектрального анализа вариабельности ритма сердца [6]. Регистрация кардиоинтервалограммы (КИГ) и последующий ее анализ осуществляли с помощью программно-аппаратного комплекса «ВНС-Спектр» (г. Иваново, Россия). Определялись следующие показатели математического анализа сердечного ритма: ЧСС – средняя частота сердечных сокращений; LFn.u. – мощность спектра кардиоритма в области низких частот, выраженная в нормализованных единицах; HFn.u. – мощность спектра кардиоритма в области высоких частот, вы-

раженная в нормализованных единицах; LF/HF – отношение мощностей спектра кардиоритма в области низких и высоких частот, характеризующее баланс симпатических и парасимпатических влияний.

Оценка вегетативной реактивности производилась на основе динамики параметров кардиоритма до и после выполнения пробы «Зеркальная координометрия» [7]. Она позволяет моделировать деятельность, требующую обеспечения тонкой зрительно-двигательной координации в условиях зеркальной инверсии выработанного стереотипа.

Методика «Сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью» (СУД с БОС) использовалась для оптимизации функционального состояния коры головного мозга, вегетативной реактивности и функции внешнего дыхания. Основной теоретической предпосылкой явилось сопряжение управления полупроизвольной дыхательной функцией на принципе БОС и произвольной двигательной функцией (СУД) – синхронные следящие движения ведущей рукой [8, 9].

В наших исследованиях методика реализовалась с использованием стандартного оборудования: 1 – монитор компьютера или любого мобильного устройства; 2 – стандартный датчик дыхания (зафиксирован на эластичном поясе вокруг грудной клетки). Методика реализуется на базе принципиально нового программного обеспечения для сопряжения СУД и БОС, а также для синхронного графического отображения сигналов датчика дыхания и джойстика (компьютерной мыши). Обследуемый, согласно инструкции, должен был с помощью джойстика отслеживать на мониторе кривую собственного дыхания, повторяя как можно точнее ее траекторию. На начальном этапе с каждым обследуемым проводилась ознакомительная работа с устройством, обучение фиксации датчика на своем теле и работа с программным обеспечением. Добивались, чтобы каждый обследуемый мог проводить процедуру СУД с БОС самостоятельно.

Методика «Медитативных дыхательных упражнений» (МДУ), применяемая в исследовании одна из разновидностей дыхательных практик, используемых в йоге – «полное дыхание» [10]. Упражнение выполняется сидя и начинается с полного выдоха, после чего осуществляется расслабление брюшной стенки и выпячивание живота (адресовано к нижним отделам легких). На высоте вдоха уже осуществляется сокращение мышц живота, в результате чего заполняются все отделы легких, включая верхние, далее делается медленный выдох. «Полное дыхание» осуществляется спокойно, медленно, ритмично.

В наших исследованиях следовали схеме, предложенной В.С. Ильиным (2008): вначале выполняется комплекс «вдох-вдох-выдох» при временном соотношении 1 : 1 : 5; затем «вдох-выдох-выдох» в пропорции

5 : 1 : 1. Длительность выполнения комплекса дыхательных упражнений колебалась от 5 до 10 минут [11]. Эта методика явилась адекватной альтернативой, использованной в качестве группы сравнения с СУД с БОС.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета Statistica 7.0. Нормальность распределения оценивали с применением критерия Колмогорова – Смирнова с последующим использованием параметрического или непараметрического методов. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования, в динамике параметров ЭЭГ после однократного сеанса СУД с БОС наблюдались позитивные тенденции; при этом не было выявлено негативных изменений ни по одной из рассматриваемых характеристик, отражающих функциональное состояние коры головного мозга. В конце выполнения процедуры СУД с БОС отмечалась тенденция к увеличению амплитуды альфа-ритма на 10,9 % и снижение индекса бета1-ритма в среднем на 11,4 %. Особенно обращает на себя внимание динамика параметров медленноволновой активности. В частности, было показано значимое уменьшение тета-активности по амплитуде на 28,0 % ($p \leq 0,05$) и недостоверное по индексу – на 15,9 %. Дельта-ритм также имел тенденцию к снижению по амплитуде в среднем на 12,0 %.

Таким образом, в группе БОС однократная процедура сенсомоторного управления дыханием (СУД) не только не вызывала нежелательных изменений фоновой ЭЭГ, но и способствовала улучшению ряда характеристик активности коры головного мозга. При этом наблюдаемые позитивные тенденции в состоянии биоэлектрической активности головного мозга заключались в уменьшении параметров бета- и медленноволновой активности и увеличении альфа-ритма. Подобное повышение выраженности альфа-ритма, как правило, сопровождается снижением общего уровня активации ЦНС и является маркером перехода к спокойному бодрствованию [12]. Такая картина биоэлектрической активности головного мозга может рассматриваться как оптимальный фон для релаксации.

Сравнительный анализ реакций вегетативной нервной системы обследуемых при однократном применении СУД с БОС на фоне стандартной нагрузочной пробы «Зеркальная координометрия» (ЗК) позволил установить, что непосредственно после окончания ЗК отмечалось значимое увеличение на 62,5 % ($p \leq 0,05$) показателя отношения низкочастотной составляющей спектра к высокочастотной (LF/HF) за счет повышения спектральной мощности низкочастотного диапазона с $4,7 \pm 0,85$ до $8,1 \pm 1,4$ (LFn.u.) при неизменности

высокочастотной составляющей спектра (HFn.u.). Это указывает на очевидную стресспротективную эффективность однократной процедуры и позволило нам предположить возможность получения большего позитивного эффекта при курсовом применении СУД с БОС.

На следующем этапе сравнивались эффекты курсового использования 10 сеансов СУД с БОС и аналогичного по длительности курса медитативных дыхательных упражнений (МДУ). По окончании курса процедур производилась регистрация ЭЭГ с оценкой динамики биоэлектрической активности головного мозга. Установлено, что в группе СУД с БОС при сравнении параметров с фоновой ЭЭГ выявлено увеличение амплитуды и индекса альфа-ритма на 15,6 и 22,5 % ($p \leq 0,05$) соответственно. Незначительно возросла амплитуда бета1-ритма, при этом индекс бета1-ритма достоверно стал меньше на 19,2 % ($p \leq 0,05$). Также отмечались изменения параметров медленноволновой активности: тета-ритм в среднем по группе уменьшился по амплитуде и индексу ритма на 21,3 и 19,2 % соответственно ($p \leq 0,05$). Дельта-ритм по тем же параметрам стал меньше на 18,9 и 22,2 %.

В группе МДУ биоэлектрическая активность головного мозга по окончании курса при сравнении с фоновой ЭЭГ, так же, как и после курсового использования процедуры СУД с БОС, характеризовалась достоверным увеличением индекса альфа-ритма на 23,1 % ($p \leq 0,05$); тенденцией к снижению индекса бета1-ритма на 11,9 %. При этом незначительно изменялись параметры бета2-ритма и на уровне тенденции увеличивались индексы тета- и дельта-ритма.

Таким образом, изменения параметров ЭЭГ, обусловленные курсовым использованием процедур сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью и в группе, прошедшей сеанс медитативных дыхательных упражнений, демонстрируют тенденцию к оптимизации соотношения активности корково-подкорковых структур, которое в наибольшей степени обеспечивает уровень должной активации или инактивации коры и ее избирательное вовлечение в деятельность.

На этапе оценки изменений со стороны вегетативной нервной системы на стрессогенную нагрузку (ЗК) после курсового применения СУД с БОС и МДУ зафиксированы изменения, косвенно свидетельствующие о повышении тонуса парасимпатического отдела ВНС и снижении активности вазомоторного центра, реализующего свои эффекты через симпатический отдел ВНС. Так, в группе СУД с БОС отмечалась тенденция к увеличению спектральных мощностей LF-диапазона в среднем на 36,7 % и HF-диапазона на 14,0 %, а также установлено снижение показателя симпато-вагусного отношения на 66,5 % ($p \leq 0,05$), тогда как на фоне проведенного курса МДУ реакция на стрессогенное воздействие существенно не изменялась (значение LF-диапазона достоверно увеличивалось в среднем

на 3,6 п.у. ($p \leq 0,05$); показатель симпато-вагусного отношения характеризовался незначительным снижением на 14,3 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курсовое использование процедуры сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью (СУД с БОС) оказывает преимущественное позитивное влияние на уровень биоэлектрической активности коры головного мозга, реактивность вегетативной нервной системы и способствует оптимизации респираторной функции на фоне моделирования паттерна дыхания канюленосителя как примера аллостатической нагрузки.

Отработка технологии процедуры сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью (СУД с БОС), определение возможных ограничений ее использования и установление критериев овладения процедурой в процессе тренировки позволяет рекомендовать ее для эмоционально-поведенческой коррекции дыхания хронических канюленосителей.

Преимуществом адаптивного биоуправления (СУД с БОС) были не только выраженные сдвиги позитивной направленности, свидетельствующие об оптимизирующем действии курсового использования сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью на функциональное состояние ЦНС и вегетативную реактивность, но и более высокая мотивация у обследуемых к практическому использованию данной технологии по сравнению с выполнением медитативных дыхательных упражнений (МУД).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Севрюкова Г. А. Реостаз, аллостаз и аллостатическая нагрузка: что понимается под этими терминами? *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;10(124). doi: 10.23670/IRJ.2022.124.22.
2. McEwen B.S. Central role of the brain in stress and adaptation. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion and Behavior*. 2016;39–55. doi: 10.1016/b978-0-12-800951-2.00005-4.
3. Heutte N., Plisson L., Lange M. et al. Quality of life tools in head and neck oncology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131(1):33–47. doi: 10.1016/j.anorl.2013.05.002.
4. Singer S., Danker H., Guntinas-Lichius O. et al. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study. *Head Neck*. 2014;36(3):359–368. doi: 10.1002/hed.23305.
5. Александров М.В., Иванов Л.Б., Лытаев С.А. и др. Электроэнцефалография: руководство. СПб.: СпецЛит, 2020. 224 с.
6. Баевский Р. М. Берсенева А. П. Введение в донозологическую диагностику. М.: Слово, 2008. 176 с.
7. Клаучек С.В., Кудрин Р.А., Долецкий А.Н. и др. Физиологические механизмы и терапевтические мишени

модифицированных состояний сознания. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2023. 372 с.

8. Клаучек С.В. Методы повышения психической работоспособности летного состава. М.: ЦНИИАГ МО СССР, 1980. 146 с.

9. Барулин А. Е. Психофизиологическое обоснование применения метода сенсомоторного управления дыханием для коррекции дыхательной дисфункции при синдроме вегетативной дистонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2004. 24 с.

10. Jerath R., Edry J. W., Barnes V. A., Jerath V. Physiology of long pranayamic breathing: Neural respiratory elements may provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. *Medical Hypotheses*. 2006;67(3):566–571. doi: 10.1016/j.mehy.2006.02.042.

11. Ильин В.С. Лечебная физкультура в комплексном послеоперационном лечении рубцовых стенозов трахеи и гортани: дис. ... канд. биол. наук. М., 2008. 163 с.

12. Iznak A.F., Iznak E.V. EEG Predictors of Therapeutic Responses in Psychiatry. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022;52(2):207–212. doi: 10.1007/s11055-022-01225-3.

REFERENCES

1. Sevryukova G. A. Rheostasis, allostasis, and allostatic load: what is meant by these terms? *Meždunarodnyj naučno-issledovatel'skij žurnal = International Research Journal*. 2022;10(124). (In Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2022.124.22.
2. McEwen B.S. Central role of the brain in stress and adaptation. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion and Behavior*. 2016;39–55. doi: 10.1016/b978-0-12-800951-2.00005-4.
3. Heutte N., Plisson L., Lange M. et al. Quality of life tools in head and neck oncology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131(1):33–47. doi: 10.1016/j.anorl.2013.05.002.
4. Singer S., Danker H., Guntinas-Lichius O. et al. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study. *Head Neck*. 2014;36(3):359–368. doi: 10.1002/hed.23305.
5. Alexandrov M.V., Ivanov L.B., Lytaev S.A. et al. Electroencephalography: a guide. St. Petersburg, SpetsLit, 2020. 224 p. (In Russ.)
6. Baevsky R.M. Berseneva A.P. Introduction to pre-zoological diagnostics. Moscow, Slovo, 2008. 176 p. (In Russ.)
7. Klauchek S.V., Kudrin R.A., Doletsky A.N. et al. Physiological mechanisms and therapeutic targets of modified states of consciousness. Volgograd, Publishing House of Volgograd State Medical University, 2023. 372 p. (In Russ.)
8. Klauček S.V. Methods of increasing the mental capacity of flight personnel. Moscow, TsNIIAG MO USSR, 1980. 146 p. (In Russ.)
9. Barulin A.E. Psychophysiological rationale for the use of sensorimotor respiratory control for the correction of respiratory dysfunction in autonomic dystonia syndrome. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Volgograd, 2004. 24 p. (In Russ.)
10. Jerath R., Edry J.W., Barnes V.A., Jerath V. Physiology of long pranayamic breathing: Neural respiratory elements may

provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. *Medical Hypotheses*. 2006;67(3):566–571. doi: 10.1016/j.mehy.2006.02.042.

11. Ilyin V. S. Physical therapy in the complex postoperative treatment of cicatricial stenoses of the trachea and larynx.

Dissertation abstract of the Candidate of Biology. Moscow, 2008. 163 p. (In Russ.)

12. Iznak A.F., Iznak E.V. EEG Predictors of Therapeutic Responses in Psychiatry. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022;52(2):207–212. doi: 10.1007/s11055-022-01225-3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Дмитрий Владимирович Файнштейн – аспирант кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; faynshteyndv@mail.ru

Анна Сергеевна Фокина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fasaki@mail.ru

Галина Александровна Севрюкова – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [✉]sevrykova2012@yandex.ru

Алексей Николаевич Долецкий – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; andoletsky@volgmed.ru

Сергей Всеволодович Клаучек – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; s.v.klauchek@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 18.03.2024; одобрена после рецензирования 22.04.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Dmitry V. Feinstein – Postgraduate student of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Faynshteyndv@mail.ru

Anna S. Fokina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fasaki@mail.ru

Galina A. Sevryukova – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉]sevrykova2012@yandex.ru

Alexey N. Doletsky – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; andoletsky@volgmed.ru

Sergey V. Klauchek – MD, Head of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; s.v.klauchek@yandex.ru

The article was submitted 18.03.2024; approved after reviewing 22.04.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Эндотелиальная дистрофия Фукса: патогенетические особенности заболевания**Н.В. Фисенко¹✉, Ю. Юсеф^{1,2}, Т.А. Демур², А.М. Суббот¹, И.А. Новиков¹, Г.А. Осипян¹**¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация. Эндотелиальная дистрофия (ЭД) Фукса – мультигенное двустороннее заболевание, проявляющееся дисфункцией эндотелия, появлением гутт на эндотелиальной поверхности десцеметовой мембраны (ДМ) и снижением прозрачности роговицы. **Цель.** Изучить особенности патогенеза ЭД Фукса на основе гистологического, иммуногистохимического (ИГХ) и иммунофлуоресцентного методов, сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). **Методы.** Образцы ДМ и эндотелия (ДМ-Э) и полнослойной роговицы, полученные у 76 пациентов (85 глаз) с ЭД Фукса, разделены на 1А, 2А, 3А группы, 15 образцов ДМ-Э (донорская ткань) – на 1Б, 2Б, 3Б группы. Проводили окрашивание гематоксилином и эозином, ИГХ анализ экспрессии цитокератина АЕ1/АЕ3 и виментина (1А, 1Б группы), фазово-контрастную микроскопию и иммунофлуоресцентное исследование экспрессии белков плотных межклеточных контактов, ZO-1 (2А, 2Б группы), СЭМ (3А, 3Б группы). **Результаты.** При ЭД Фукса число ЭК снижено, компенсаторно увеличены площадь ЭК и их ядер, ядерно-цитоплазматическое соотношение не отличается между группами. Продукция ZO-1 в ЭК снижена, преимущественно в зоне роста гутт. Отмечена коэкспрессия цитокератина АЕ1/АЕ3 и виментина. Толщина ДМ при ЭД Фукса ($19,04 \pm 4,13$) мкм, в контроле ($10,5 \pm 0,41$) мкм ($p < 0,01$). Отмечены отек и очаги фиброза в строме и эпителии, экспрессия виментина (клетки стромы) и цитокератина АЕ1/АЕ3 (эпителиальные клетки) при ЭД Фукса. **Заключение.** Патогенез ЭД Фукса включает в себя постепенную эпителиально-мезенхимальную трансформацию ЭК, сопровождающуюся синтезом гутт, деформирующих цитоскелет ЭК и приводящих к уменьшению числа функционально активных ЭК. В результате возникает изменение проницаемости эндотелиального слоя с развитием отека и фиброза стромы и эпителия роговицы.

Ключевые слова: эндотелиальная дистрофия Фукса, ZO-1, цитокератин, виментин, эпителиально-мезенхимальная трансформация

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-73-78>**Fuchs endothelial corneal dystrophy: aspects of pathogenesis****N.V. Fisenko¹✉, Yu. Yusef^{1,2}, T.A. Demura², A.M. Subbot¹, I.A. Novikov¹, G.A. Osipyanyan¹**¹ M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) – multigenic bilateral disorder, characterized by dysfunction of corneal endothelium cells (CECs) that eventually results in loss of transparency. **Purpose:** To evaluate the pathogenesis of FECD with histological and immunohistochemical methods, immunofluorescence, scanning electron microscopy (SEM). **Methods:** Endothelium–Descemet membrane (EDM) complexes, corneal buttons were obtained from 76 patients (85 eyes) with FECD during keratoplasty and divided into 1A, 2A, 3A groups, 15 EDMs (donor tissue) – 1B, 2B, 3B groups (control). Morphological (hematoxylin/eosin staining) and immunohistochemical (primary antibodies to cytokeratin AE1/AE3 and vimentin) studies (1A, 1B groups), phase-contrast microscopy and immunofluorescence analysis of tight junction protein ZO-1 (2A, 2B groups), SEM (3A, 3B groups) were performed. **Results:** FECD is characterized by decline of CECs, cell and nuclear enlargement. Nuclear-cytoplasmic ratio of CECs is relative to control. CECs expression ZO-1 is decreased in the area of guttae ingrowth. Coexpression of cytokeratin AE1/AE3 and vimentin is found. Morphological and immunohistochemical studies show DM' thickening, stromal and epithelial edema and local fibrosis, vimentin (stromal cells) and cytokeratin AE1/AE3 (epithelium) expression in FECD. **Conclusion:** Pathogenesis of FECD include CECs' epithelial-mesenchymal transition, followed by guttae formation – the excrescences, which destroy cytoskeleton and lead to progressive loss of CECs. Changes in permeability of endothelium cause edema and fibrosis of stroma and epithelial layer.

Keywords: fuchs endothelial corneal dystrophy, ZO-1, cytokeratin, vimentin, epithelial-mesenchymal transition

Как известно, дистрофии роговицы – это группа двусторонних генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся различной степенью проницаемости и экспрессивности. Так, эндотели-

альная дистрофия (ЭД) Фукса впервые была описана Е. Fuchs в 1910 г. у 13 пациентов как хронический отек поверхностных слоев роговицы с медленно прогрессирующим течением [1]. В последующие годы было

установлено, что причиной развития данного патологического состояния является необратимое постепенное снижение количества эндотелиальных клеток (ЭК) роговицы в сочетании с появлением каплевидных образований (гутт) на эндотелиальной поверхности десцеметовой мембраны (ДМ). В условиях дефицита ЭК, уменьшения их метаболической активности и нарушения целостности межклеточных контактов возникает дисфункция эндотелиального слоя. Прогрессирование данного состояния приводит к повышению проницаемости стромы роговицы для влаги передней камеры глаза с развитием отека и буллезными изменениями эпителиального слоя [2, 3]. Вместе с тем, в доступной литературе существуют немногочисленные данные комплексного структурного анализа образцов роговицы при ЭД Фукса, удаленных во время кератопластики с использованием различных методов исследования [4, 5, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности патогенеза эндотелиальной дистрофии Фукса на основе гистологического, иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного методов, а также сканирующей электронной микроскопии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 76 пациентов (85 глаз) с клиническим диагнозом ЭД Фукса, которым проводили стандартное офтальмологическое обследование и оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы (RTvue-100, Optovue, США). Снижение прозрачности стромы и эпителия вследствие отека и буллезных изменений (по данным биомикроскопии и ОКТ) было показанием к выполнению эндотелиальной кератопластики (трансплантация ДМ или задняя автоматизированная кератопластика). Во время операции в каждом случае проводили забор образцов роговичной ткани (комплекс ДМ и эндотелия – ДМ-Э). В случае наличия участков стромы высокой оптической плотности и неоваскуляризации проводили сквозную кератопластику, при которой получали биоптаты полнослойной роговицы.

В зависимости от метода структурного анализа все образцы роговичной ткани были разделены на 3 группы: 1А, 2А, 3А. В качестве контроля (группы 1Б, 2Б, 3Б) использовали 15 комплексов ДМ-Э, выделенных из донорских корнеосклеральных дисков [срок хранения в консервационной среде Борзенка-Мороз (2 ± 1) сут., глазной тканевой банк ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова»] (см. табл.).

Характеристика методов и материала исследования

Методы	Гистологическое, иммуногистохимическое исследование (световая микроскопия – светлое поле)		Фазово-контрастная микроскопия, иммунофлуоресцентное исследование (световая микроскопия – флуоресценция, фазовый контраст)		Сканирующая электронная микроскопия	
	1А	1Б	2А	2Б	3А	3Б
Группы	1А	1Б	2А	2Б	3А	3Б
ДМ-Э /полнослойная роговица	51/9	7/0	21/0	6/0	4/0	2/0
Количество пациентов (глаз)	53 (60) ¹	7	20 (21) ²	6	4 (4)	2
Пол (м/ж)	20/33	3/4	7/13	3/3	1/3	1/1
Возраст, лет (M ± SD)	72,32 ± 9,91	61,14 ± 7,54	69,3 ± 8,67	62,0 ± 10,24	67,25 ± 6,7	49,0 и 54,0

¹ Комплексы ДМ-Э 4 пациентов, полученные в каждом случае при кератопластике на контралатеральном глазу, включены в 2А группу.

² Комплекс ДМ-Э, полученный у 1 пациента, при кератопластике на контралатеральном глазу, включен в 3А группу.

Гистологические и иммуногистохимические методы. Образцы ДМ-Э (1А и 1Б группы) и полнослойной роговичной ткани (1А группа) фиксировали в 10%-м нейтральном растворе формалина с фосфатным буфером, изготавливали парафиновые блоки и срезы. 3–4 среза каждого образца окрашивали гематоксилином и эозином, 9 срезов использовали для иммуногистохимического (ИГХ) исследования. ИГХ-реакции выполняли по стандартным протоколам с использованием первичных моноклональных антител к цитокератину АЕ1/АЕ3 (Cytokeratin АЕ1/АЕ3, Dako Inc., Дания, 1:200) и виментину (V9, Dako Inc., Дания, 1:200). ИГХ-реакцию считали положительной при темно-коричневом окрашивании цитоплазмы кле-

ток. Визуализацию осуществляли микроскопом Leica DM-2500 с фотокамерой Leica DFC 295 и программным обеспечением Leica Application Suite V4.8 (Leica Microsystems, Швейцария). Морфометрический анализ ДМ комплексов ДМ-Э и полнослойных роговиц включал в себя определение среднего значения ее толщины, измеренной в 3 зонах (дистанция 5 мкм) каждого среза, окрашенного гематоксилином и эозином.

Фазово-контрастная микроскопия и иммунофлуоресцентное исследование. Образцы комплексов ДМ-Э (2А и 2Б группы) фиксировали в 10%-м нейтральном растворе формалина с фосфатным буфером. После пермеабиллизации и блокировки неспецифического связывания проводили реакцию с первичными

антителами к белку плотных межклеточных контактов zonula occludens-1 (ZO-1, Thermo Fisher Scientific, США, 1 : 100). Вторичные антитела были конъюгированы с меткой Alexa Fluor 594 (Thermo Fisher Scientific, США, 1 : 750). Ядра ЭК докрашивали Hoechst 33342 (Thermo Fisher Scientific, США, 1мкг/мл). Визуализацию выполняли на микроскопе Leica DM-2500 с фотокамерой Leica DFC 295 (Leica Microsystems, Швейцария) в режимах детекции флуоресценции и фазового контраста. На 5-6 изображениях (размер 173,52 × 128,81 мкм) каждого плоскостного препарата ДМ-Э определяли количество и площадь клеток, а также их ядер в программе ImageJ (США), после чего вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО).

Метод сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Образцы комплексов ДМ-Э (3А и 3Б группы) последовательно контрастировали по протоколу производителя хлоридом неодима и ацетатом свинца (BioREE-B, Глаукон, Россия). Полученные образцы исследовали на сканирующем электронном микроскопе Zeiss EVO LS10 (Zeiss, Германия) в режиме низкого вакуума (70 Па), ускоряющего напряжения 20–25 кВ, токе зонда 126–320 пА, с использованием детектора обратно-рассеянных электронов (BSE).

Статистический анализ данных осуществляли с использованием программы SPSS 26 (IBM, США). При нормальном распределении количественные переменные были представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Статистически значимыми различия между двумя независимыми выборками считали при $p < 0,05$ (Т-критерий Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Во всех образцах 1А группы обнаружена умеренная экспрессия цитокератина AE1/AE3 (маркера эпителиальных клеток) в ЭК (рис. 1а). При этом в отдельных случаях отмечена умеренная коэкспрессия виментина, что свидетельствует о переходе фенотипа ЭК в фибробластоподобный (рис. 1б). Сходные результаты были получены Hidayat A.A. и соавт. [7], а проведенные исследования показали, что постепенная эпителиально-мезенхимальная трансформация ЭК при ЭД Фукса вызывает продукцию ими компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), которые накапливаются на поверхности ДМ [6, 8, 9]. Так, во всех образцах 1А группы отмечена волнистая эндотелиальная поверхность ДМ с гуттами. Морфометрический анализ толщины ДМ в обеих группах показал ее увеличение при ЭД Фукса, (19,04 ± 4,13) мкм, по сравнению с контролем (10,5 ± 0,41) мкм, $p < 0,01$ (рис. 1в, г). В задних отделах стромы полнослойных роговиц 1А группы обнаружены плотно организованный ВКМ, единичные

кератоциты и сосуды. В некоторых образцах подобные изменения распространяются в вышележащие отделы. Однако наиболее часто ВКМ средней и передней стромы имеет рыхлое волокнистое строение, с новообразованными сосудами и выраженной клеточной (кератоциты, макрофаги, лимфоциты) инфильтрацией, которая практически не определяется под боуеновой мембраной. Высокий уровень экспрессии виментина отмечен в кератоцитах, лимфоцитах, макрофагах и эндотелии новообразованных сосудов – клетках мезенхимального происхождения (рис. 1д). На всех срезах (окраска гематоксилином и эозином) выявлены зоны деформации или разрыва боуеновой мембраны. Эпителиальный слой неравномерный с интраэпителиальными кистами и плотной соединительной тканью, а также локальным отсутствием клеток на базальной мембране. Кроме того, обнаружены дистрофические изменения клеток и выраженная экспрессия цитокератина AE1/AE3 (рис. 1е).

Таким образом, изменения стромы и эпителия полнослойных роговиц, включенных в 1А группу, свидетельствуют о разных стадиях хронического локального воспалительного процесса: отеке, неоваскуляризации и ремоделировании ткани с исходом в фиброз – что подтверждает результаты ранее проведенных исследований [3].

Иммунофлуоресцентное исследование. Сравнительный анализ состояния эндотелиального слоя образцов ДМ-Э 2А и 2Б групп выявил уменьшение количества клеток, синтезирующих белок ZO-1, при ЭД Фукса, по сравнению с контролем (рис. 2а, б). В связи с тем, что визуализация некоторых клеток была затруднена, их количество определяли как среднее значение абсолютного числа ядер в каждом из изображений исследуемого образца. В результате было установлено, что в комплексах ДМ-Э, включенных во 2А группу, количество ЭК снижено (27,19 ± 12,77), по сравнению с контролем (50,82 ± 10,73). Площадь клеток ДМ-Э при ЭД Фукса составляет (490,99 ± 146,12) мкм² и достоверно превышает аналогичный показатель в образцах 2Б группы, (343,69 ± 85,14) мкм². Подобные изменения подтверждают описанный ранее феномен «распластывания» ЭК при их дефиците и слабой пролиферации *in vivo* [10]. Кроме того, механическая деформация клеточных мембран и цитоскелета, а также разрушение межклеточных контактов вызваны прогрессирующим ростом гутт в направлении от ДМ к ЭК. Так, при световой микроскопии в образцах ДМ-Э 2А группы визуализируются ядра вытянутой формы, смещенные к периферии ЭК (рис. 2а). Кроме того, обнаружено достоверное увеличение их площади (55,14 ± 19,02) мкм², по сравнению с контролем (31,51 ± 13,02) мкм². Вместе с тем, ЯЦО – показатель морфо-функционального состояния ЭК – не отличается в образцах 2А и 2Б групп, (0,14 ± 0,05) и (0,12 ± 0,04) соответственно, $p = 0,329$.

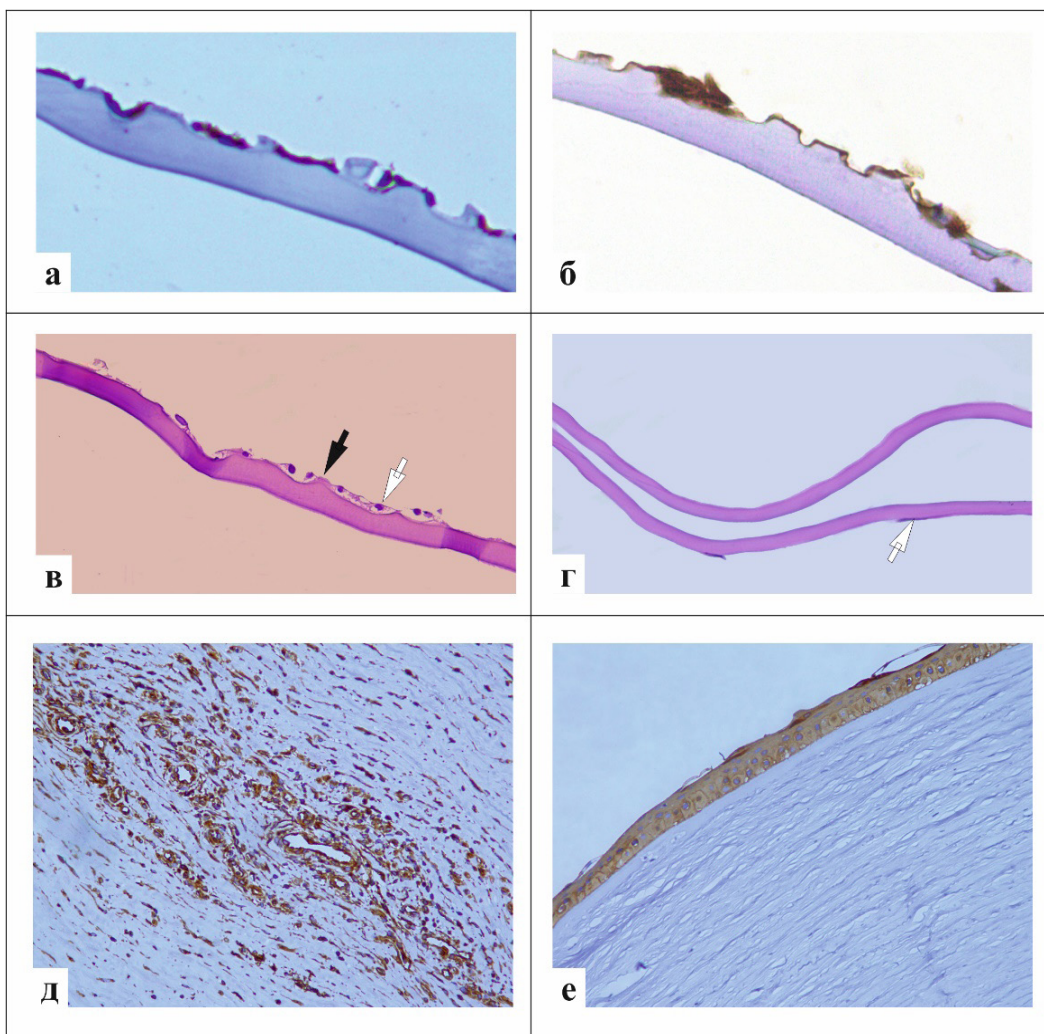


Рис. 1. Роговица при эндотелиальной дистрофии Фукса (ЭД Фукса) и в норме:
а – цитокератин АЕ1/АЕ3 в эндотелиальных клетках (ЭК) при ЭД Фукса, $\times 200$; б – виментин в ЭК при ЭД Фукса, $\times 400$;
в – десцеметова мембрана и ЭК при ЭД Фукса, $\times 100$, гематоксилин и эозин, ЭК (белая стрелка), гутты (черная стрелка);
г – десцеметова мембрана и ЭК в норме, $\times 100$, гематоксилин и эозин, ЭК (белая стрелка); д – виментин в клетках стромы
при ЭД Фукса, $\times 200$; е – цитокератин АЕ1/АЕ3 в эпителиальных клетках при ЭД Фукса, $\times 200$

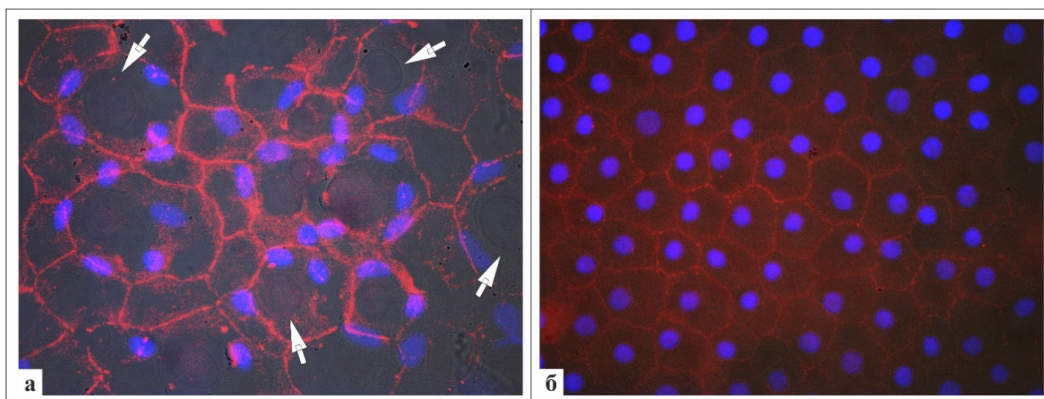


Рис. 2. Эндотелий и десцеметова мембрана при эндотелиальной дистрофии Фукса (а) и в норме (б).
Съемка в режиме детекции флуоресценции (белки межклеточных контактов ZO-1 окрашены в красный цвет,
ядра – в синий цвет) и фазового контраста (гутты отмечены белыми стрелками); $\times 630$

Таким образом, выявленные изменения морфометрических параметров ЭК подтверждают, что снижение прозрачности роговицы при ЭД Фукса обусловлено патологическими изменениями эндотелиального слоя, возникающими, в том числе, на фоне прогрессирующего роста гутт. Вместе с тем, отсутствие отклонения ЯЦО от показателей контроля, свидетельствует о том, что данные ЭК находятся в состоянии относительной компенсации и сохраняют функциональную активность. Представленные результаты иммунофлуоресцентного исследования коррелирует с тем, что все образцы ДМ-Э, включенные во 2А группу, были получены при эндотелиальной кератопластике у пациентов с ЭД Фукса без клинических признаков фиброза стромы.

Сканирующая электронная микроскопия. На изображениях образцов ДМ-Э 3А и 3Б групп был проведен сравнительный анализ пространственного расположения ЭК относительно друг друга и окружающих структур (рис. 3а–в). Так, в норме (3Б группа) полигональные ЭК с яркими ядрами округлой формы образуют монослой на поверхности ДМ (рис. 3в). При ЭД Фукса на изображениях ДМ-Э визуализируется иррегулярный пласт измененных ЭК и округлые образования ВКМ – гутты. Выявлена патологическая взаимосвязь между расположением этих структур. Так, гутты проминируют кпереди, приводя к деформации и выраженному полиморфизму ЭК (рис. 3а). На большем увеличении видно, что некоторые ЭК увеличены, их цитоплазматические мембраны истончены и расположены над гуттой, которая представляет собой плотноорганизованную структуру (рис. 3б).

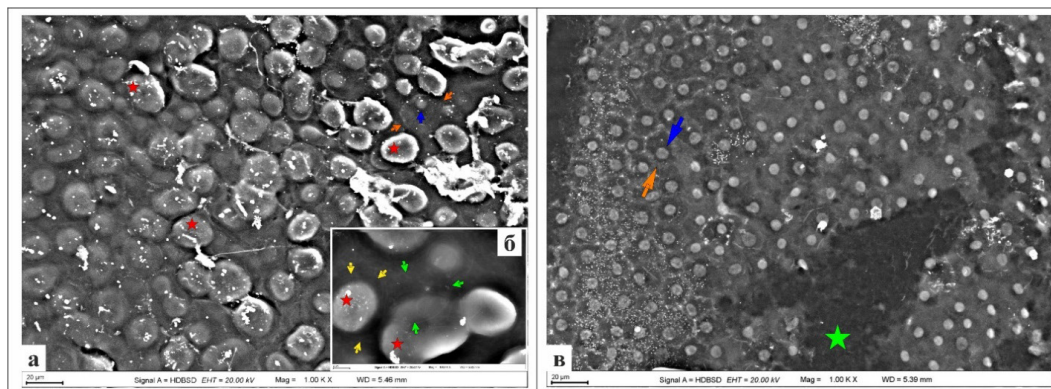


Рис. 3. Изображение эндотелиальных клеток (ЭК) и десцеметовой мембраны при эндотелиальной дистрофии Фукса (ЭД Фукса) и в норме. Съемка методом сканирующей электронной микроскопии в режиме BSE (а, б – десцеметова мембрана и ЭК при ЭД Фукса: цитоплазматическая мембрана ЭК (оранжевые, зеленые, желтые стрелки), ядро (синяя стрелка), гутта (красная звездочка); в – десцеметова мембрана и ЭК в норме: цитоплазматическая мембрана ЭК (оранжевая стрелка), ядро (синяя стрелка), десцеметова мембрана (зеленая звездочка).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенез ЭД Фукса включает в себя постепенную эпителиально-мезенхимальную трансформацию ЭК, сопровождающуюся синтезом ВКМ – гутт, неуклонный рост которых деформирует цитоскелет ЭК. В результате нарушения межклеточных взаимодействий и уменьшения количества функционально активных ЭК возникает изменение проницаемости эндотелиального слоя с развитием хронического отека стромы и эпителия роговицы. В связи с этим патогенетически обусловленным способом восстановления прозрачности роговицы является эндотелиальная кератопластика с селективным замещением измененного комплекса ДМ-Э. Длительное течение ЭД Фукса, как правило, характеризуется критическим снижением числа функционально активных ЭК, переходом отека стромы в фиброз. Подобное состояние является показанием к проведению сквозной кератопластики, то есть замещению полнослойной роговицы аналогичной донорской тканью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1910;76:478–508. doi:10.1007/BF01986362.
2. Matthaei M., Hribek A., Clahsen T. et al. Fuchs endothelial corneal dystrophy: clinical, genetic, pathophysiologic, and therapeutic aspects. *Annu Rev Vis Sci*. 2019;5:151–175. doi: 10.1146/annurev-vision-091718-014852.
3. Ong Tone S., Kocaba V., Böhm M. et al. Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res*. 2021;80:100863. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100863.
4. Brockmann T., Brockmann C., Maier A.B. et al. Primary Descemet's membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy versus bullous keratopathy: histopathology and clinical results. *Curr Eye Res*. 2018;43(10):1221–1227. doi: 10.1080/02713683.2018.1490773
5. De Roo A.K., Janssens T., Foets B., van den Oord J.J. Immunohistochemical Profiling of Corneas With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea*. 2017;36(7):866–874. doi: 10.1097/ICO.0000000000001212.

6. Okumura N., Minamiyama R., Ho L. et al. Involvement of ZEB1 and Snail1 in excessive production of extracellular matrix in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Laboratory Investigation*. 2015;95:1291–1304.
7. Hidayat A.A., Cockerham G.C. Epithelial metaplasia of the corneal endothelium in Fuchs endothelial dystrophy. *Cornea*. 2006;25(8):956–959. doi: 10.1097/01.ico.0000228786.84581.ee.
8. Xia D., Zhang S., Nielsen E. et al. The Ultrastructures and Mechanical Properties of the Descemet's Membrane in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Sci Rep*. 2016;6:23096. doi: 10.1038/srep23096.
9. Weller J.M., Zenkel M., Schlötzer-Schrehardt U. et al. Extracellular matrix alterations in late-onset Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3700–3708. doi: 10.1167/iovs.14-14154.
10. Joyce N.C. Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(3):359–389. doi:10.1016/s1350-9462(02)00065-4.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Наталья Владимировна Фисенко – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия; ✉ natfisenko@mail.ru

Юсеф Наим Юсеф – доктор медицинских наук, профессор, директор, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия; info@eyeacademy.ru

Татьяна Александровна Демур – доктор медицинских наук, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; demura-t@yandex.ru

Анастасия Михайловна Суббот – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия; kletkagb@gmail.com

Иван Александрович Новиков – старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия; i.novikov@niigb.ru

Григорий Альбертович Осипян – доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии оптических сред глаза; Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия, gregor79@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.03.2024; одобрена после рецензирования 07.05.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Natalia V. Fisenko – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; ✉ natfisenko@mail.ru

Yusef Naim Yusef – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; info@eyeacademy.ru

Tatyana A. Demura – MD, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; demura-t@yandex.ru

Anastasia M. Subbot – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; kletkagb@gmail.com

Ivan A. Novikov – Senior Researcher, M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; i.novikov@niigb.ru

Grigory A. Osipyanyan – MD, Head of the Department of Pathology of Optical Media of the Eye; M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia, gregor79@yandex.ru

The article was submitted 12.03.2024; approved after reviewing 07.05.2024; accepted for publication 10.06.2024.

**Анализ биомеханических свойств роговицы
при различных кератотопографических паттернах кератоконуса****Е.Г. Солодкова^{1,2} ✉, Б.Э. Малюгин^{3,4}, И.Н. Захаров⁵, В.Х. Лэ⁵, С.В. Балалин^{1,2}, Е.В. Лобанов¹**¹ Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия³ Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия⁵ Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В исследовании приняли участие 256 человек (256 глаз): 174 здоровых лиц (174 глаза) с нормальной роговицей с различной рефракцией и 82 пациента (82 глаза) с 1–3-й стадиями кератоконуса. На основе математического моделирования выполнена оценка биомеханических свойств роговицы с различными паттернами кератоконуса при 1–3-й стадии заболевания. Математическое моделирование позволило определить размеры и степени локального снижения биомеханических свойств роговицы, которые зависели от стадии заболевания и практически не изменялись от формы и локализации кератотопографических паттернов.

Ключевые слова: кератотопография, кератотомиография, паттерн, роговица, кератоконус, биомеханические свойства

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-79-86>**Analysis of corneal biomechanical properties
in different keratotopographic patterns of keratoconus****E.G. Solodkova^{1,2} ✉, B.E. Malyugin^{3,4}, I.N. Zakharov⁵, V.H. Le⁵, S.V. Balalin^{1,2}, E.V. Lobanov¹**¹ Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Volgograd Branch, Volgograd, Russia² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia³ Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia⁴ Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia⁵ Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia

Abstract. 256 subjects (256 eyes) participated in the study: 174 healthy individuals (174 eyes) with normal corneas with different refraction and 82 patients (82 eyes) with keratoconus at stages 1, 2 and 3. Based on mathematical modeling, the biomechanical corneal properties with different patterns of keratoconus at stages 1, 2, and 3 were evaluated. Mathematical modeling made it possible to determine the dimensions and degrees of local corneal biomechanical properties reduction, which depended on the disease stage and practically did not change from the shape and keratopographic pattern localization.

Keywords: keratopography, keratotomography, pattern, cornea, keratoconus, biomechanical properties

Кератоконус (КК) – это невоспалительное дегенеративное заболевание роговицы, характеризующееся ее локальным истончением и коническим выпячиванием [1]. В настоящее время кератотопография и кератотомиография являются важнейшими инструментами диагностики кератоконуса [2, 3, 4]. Известны несколько возможных вариантов изменения топографии роговицы при клиническом кератоконусе, так называемых кератотопографических паттернов кератоконуса (от англ. Pattern – образец) [5]. Однако в настоящее время предполагается, что биомеханическая дестабилизация роговицы может возникать раньше изменений

кератотопографической картины [6, 7, 8, 9]. Большой научный и практический интерес вызывает теория С. Робертс и В. Даппса, описывающая локальные изменения биомеханики роговицы при развитии кератоконуса [10]. Полноценная диагностика кератоконуса в настоящее время невозможна без анализа жесткости или вязко-эластических свойств роговицы. Внедрение в клиническую практику бесконтактных тонометров, измеряющих внутриглазное давление с учетом биомеханических свойств роговицы, открыло новые возможности для изучения кератэктатического процесса [11, 12, 13, 14, 15]. Однако деформации под воздействием

воздушной струи при проведении вышеуказанного исследования подвергается центральная зона роговицы диаметром 2,0 мм, вследствие чего оценить биомеханические показатели парацентральных участков не представляется возможным. При этом использование математического моделирования на основе данных приборов Pentacam AXL и Corvis ST позволяет определить локализацию зоны и ее центра с наиболее ослабленными биомеханическими свойствами. Безусловно, понимание биомеханического поведения роговицы важно для выявления субклинического кератоконуса, когда изменения кератотопографии носят начальный характер [16]. Однако пока недостаточно изучен вопрос об изменении биомеханических свойств роговицы в зависимости от кератотопографического фенотипа кератоконуса при развитых стадиях эктатического процесса. Выявление зависимости биомеханики роговицы от вида кератотопографического паттерна позволит разработать дифференцированный подход к проведению лечения при различных стадиях кератоконуса, сочетающий в себе компенсацию локальных биомеханических нарушений и изменение геометрических характеристик роговицы с получением максимального функционального результата.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительный анализ биомеханических свойств роговицы с различными кератотопографическими паттернами при 1–3-й стадиях кератоконуса и у здоровых лиц.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 2 этапа: 1-й клинический, включавший ретроспективный анализ результатов обследования здоровых лиц и пациентов с кератоконусом, и 2-й расчетно-экспериментальный, в ходе которого проводили математическое моделирование механического поведения роговицы под действием внутриглазного давления (ВГД) и под давлением импульса воздушной струи в норме и при кератоконусе.

Ретроспективное исследование включало анализ клинических данных 256 глаз (256 человек): 174 глаза 174 здоровых пациентов с нормальной роговицей с различной рефракцией и 82 глаза 82 человек с 1–3-й стадиями кератоконуса по классификации Amsler – Krumeich, проходивших обследование в Клинике Волгоградского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Средний возраст пациентов составил (30,16 ± 8,31) года (M ± σ, от 18 до 47 лет, медиана – 29 лет) мужчин 166 чел., женщин 90 чел. Пациенты были разделены на 4 группы. Возрастной и гендерный состав групп представлен в табл. 1.

Всем пациентам проводили расширенное офтальмологическое обследование, включающее исследование кератотопографических и пахиметрических характеристик с помощью Шаймпфлюг-анализаторов роговицы Sirius (Schwind, Германия) и Pentacam AXL (OCULUS Optikgeräte GmbH, Германия). Биомеханические свойства роговиц исследовали с помощью бесконтактного тонометра Corvis ST (OCULUS Optikgeräte GmbH, Германия).

Таблица 1

Демографические характеристики групп наблюдения

Характеристики	Всего (n = 256)	Норма (1-я группа контрольная) (n = 174)	Кератоконус 1-я стадия (2-я группа) (n = 16)	Кератоконус 2-я стадия (3-я группа) (n = 20)	Кератоконус 3-я стадия (4-я группа) (n = 46)	Значение p
Возраст, годы (M ± σ)	30,16 ± 8,31	30,35 ± 8,59	29,52 ± 8,59	29,00 ± 5,95	27,5 ± 7,77	0,357*
Медиана	29,00	29,00	31,00	30,00	29,00	–
Min; max	18,00; 47,00	18,00; 45,00	18,00; 37,00	22,00; 35,00	21,00; 37,00	–
Женщины, n (%)	90 (35,15)	70 (40)	4 (25,00)	6 (30,00)	10 (21,73)	0,371+
Мужчины, n (%)	166 (64,8)	104 (60)	12 (75,00)	14 (70,00)	36 (78,26)	–

* U-тест Манна – Уитни; + тест Пирсона хи-квадрат.

Моделирование механического поведения роговицы под действием ВГД и под давлением импульса воздушной струи при пневмотонометрическом тесте проводили с использованием программного обеспечения COMSOL Multiphysics® (COMSOL AB, Stockholm, Sweden). При ее помощи методом конечных элементов решали систему дифференциальных уравнений квазистатического равновесия при граничных условиях, задающих действующие нагрузки на переднюю и заднюю поверхности роговицы [18].

Геометрическую модель роговицы представляли пространственным сегментом выпуклой тонкостенной оболочки с переменной толщиной стенки и произвольной формой передней и задней поверхностей, задаваемых путем интерполяции экспериментальных карт высот, полученных из томографического исследования роговицы конкретного пациента с помощью кератотопографа Pentacam AXL.

Материал оболочки, моделирующей роговицу, считали однородным, изотропным и нелинейно-упругим,

его деформации описывали моделью гиперупругости О.Н. Yeoh [19]:

$$W_s = c_1(\bar{I}_1 - 3) + c_2(\bar{I}_1 - 3)^2 + c_3(\bar{I}_1 - 3)^3 + \frac{1}{2}K(J - 1)^2, \quad (1)$$

где W_s – функция плотности энергии деформации; c_1, c_2, c_3 – эмпирические параметры модели; K – модуль объемной упругости; \bar{I}_1 – первый инвариант модифицированного тензора деформаций Коши – Грина; J – определитель градиента деформации [18, 19].

Коэффициенты жесткости (c_1, c_2, c_3) данной модели устанавливали из сопоставления результатов численного моделирования параметров деформации роговицы при воздействии воздушного импульса и их определения на бесконтактном тонометре Corvis ST.

При наличии экзатического процесса в окрестности соответствующей зоны роговицы в модели вводили локальную область с коэффициентами жесткости материала, снижающимися от ее периферии к центру в соответствии с зависимостью, заданной функцией Ψ_k :

$$\Psi_k(x_k, y_k, z_k) = \Psi_{\max} \cdot \exp\left[\theta_k \frac{(x_k^2 + y_k^2 + z_k^2)}{R_k^2}\right], \quad (2)$$

где x_k, y_k, z_k – локальная система координат, связанная с центром зоны кератоконуса; Ψ_{\max} – максимальное относительное снижение жесткости в центре зоны кератоконуса; θ_k – параметр, устанавливающий градиент изменения свойств вдоль осей; R_k – эффективный радиус зоны кератоконуса вдоль каждой из осей [18].

Для интенсивности деформаций ϵ_i использовали зависимость (записанную через главные деформации $\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3$):

$$\epsilon_i = \frac{\sqrt{2}}{3} \sqrt{(\epsilon_1 - \epsilon_2)^2 + (\epsilon_2 - \epsilon_3)^2 + (\epsilon_3 - \epsilon_1)^2}. \quad (3)$$

С помощью Pentacam AXL оценивали среднее и максимальное значения кератометрии (K_m и K_{\max}), а также толщины роговицы в центре и на вершине кератоконуса (ЦТР и ТВ). С помощью Corvis ST определяли относительную толщину роговицы по Амброзио (Ambrosio Relational Thickness – ARTh), которая описывает соотношение между толщиной роговицы в самой тонкой точке и индексом прогрессии пахиметрии [14], индекс напряжения-деформации (Stress-Strain Index или SSI), жесткость роговицы (Stiffness Parameter – SPA1), рассчитываемую как разность между силой воздушного импульса на поверхности роговицы и биомеханически компенсированным внутриглазным давлением (bIOP) [16].

С учетом наибольшей выраженности кератотопографических паттернов в развитых стадиях кератоконуса, оценку изменения биомеханических свойств роговицы в зависимости от вида паттерна проводили в 4-й исследуемой группе, которую разделили на подгруппы по соответствующему кератотопографическо-

му фенотипу кератоконуса. Подгруппа 4а с паттерном кератоконуса в нижнем отделе включала 16 глаз, подгруппа 4б с асимметричным астигматизмом паттерн «галстук-бабочка» – 12 глаз, подгруппа 4в с центральным паттерном кератоконуса – 18 глаз.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS Statistics for Windows (версия 22.0, IBM Corp.). Все исследуемые параметры были распределены не в соответствии с нормальным законом, поэтому для их оценки использовался U-критерий Манна – Уитни. Данные были выражены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), медианы, а также минимального и максимального значений. Различия считались статистически значимыми при значении p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении компьютерной кератотопографии с помощью Шаймпфлюг-анализатора роговицы Sirius у пациентов с кератоконусом были определены 4 основных кератотопографических фенотипов кератоконуса: классический паттерн кератоконуса с зоной выпячивания в ниже-темпоральной части роговицы; роговичный астигматизм с асимметрией по отношению к горизонтальной оси с укручением в нижнем отделе (асимметричный астигматизм «галстук-бабочка»); роговичный астигматизм с асимметрией по отношению к вертикальной оси с укручением в нижнем отделе (нерегулярный астигматизм по типу «изогнутой бабочки»); паттерн центрального кератоконуса [17].

В результате вычислений для роговиц с кератоконусом разных стадий, а также здоровых роговиц были установлены значения упругих коэффициентов c_1, c_2, c_3 для модели (1) гиперупругого поведения материала вне зоны кератоконуса (рис. 1).

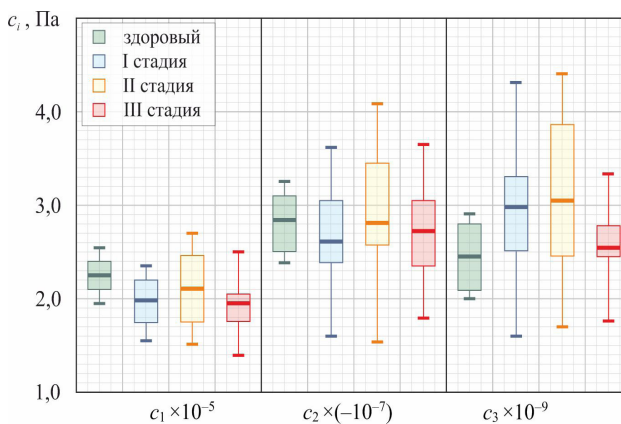


Рис. 1. Значения упругих коэффициентов c_1, c_2, c_3 для модели гиперупругого поведения материала роговицы за пределами зоны кератоконуса

Как видно на рис. 1, за пределами зоны кератоконуса средние расчетные значения параметров упругости c_1, c_2, c_3 для различных стадий заболевания мало отличаются от характеристик здоровой роговицы, практически укладываясь в диапазон стандартного отклонения.

На рис. 2 приведены расчетные данные характеристик зоны пониженной жесткости в области кератоконуса в зависимости от стадии заболевания – максимальное снижение коэффициентов упругости в центре зоны u_{max} , ее эффективный радиус R_k , а также отношение максимальной и минимальной интенсивности деформаций в роговице $MMSI$:

$$MMSI = \varepsilon_{max} / \varepsilon_{min} \quad (4)$$

Из рис. 2 следует, что с развитием заболевания возрастает коэффициент снижения жесткости роговицы (u_{max}) в зоне кератоконуса (I стадия – $\Psi_{max}^{cp} \approx 8\%$; II стадия – $\Psi_{max}^{cp} \approx 11\%$; III стадия – $\Psi_{max}^{cp} \approx 21\%$), так же как и соотношение $MMSI$ максимальных и минимальных деформаций (с 2,2 до 4,05), при этом эффективный радиус R_k данной зоны уменьшается.

Также расчетные параметры зоны кератоконуса u_{max}, R_k и $MMSI$ устанавливались для различных паттернов на каждой из рассмотренных стадий заболевания. На рис. 3 приведены результаты статистического анализа результатов моделирования параметров для рассматриваемых паттернов роговиц с кератоконусом 3-й стадии (данные для паттернов типа асимметричный «галстук-бабочка» и изогнутый «галстук-бабочка» объединены в одну группу).

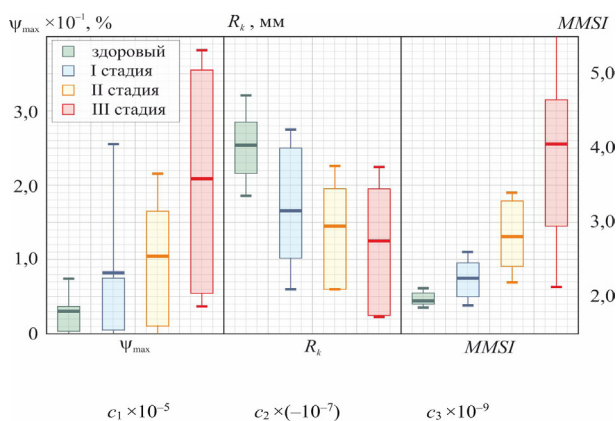


Рис. 2. Значения характеристик зоны пониженной жесткости: коэффициент снижения жесткости u_{max} , эффективный радиус R_k , отношение максимальной и минимальной интенсивности деформаций $MMSI$ в роговице с кератоконусом различных стадий

Согласно полученным результатам, расчетные параметры зоны пониженной жесткости в области кератоконуса (коэффициент снижения жесткости u_{max} , эффективный радиус R_k , отношение наибольших

интенсивностей деформаций $MMSI$) мало зависят от типа паттерна (рис. 3). Средние значения указанных величин для разных паттернов отличаются от среднего для данной стадии менее чем на величину стандартного отклонения. Закономерности в распределении по паттернам средних величин и их разброса не обнаруживались.

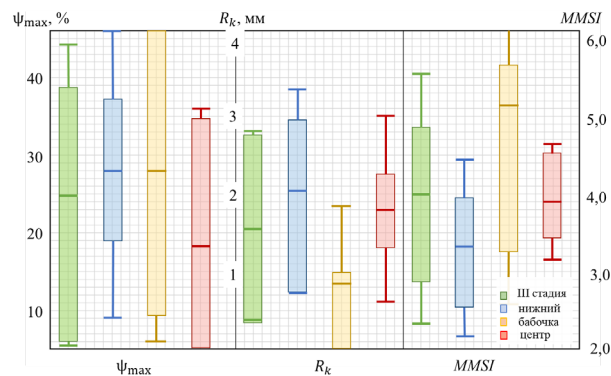


Рис. 3. Значения характеристик зоны пониженной жесткости: коэффициент снижения жесткости u_{max} , эффективный радиус R_k , отношение максимальной и минимальной интенсивности деформаций $MMSI$ для различных паттернов кератоконуса 3-й стадии

При анализе кератотопограмм, полученных с помощью Шаймпфлюг-анализатора роговицы Sirius у пациентов с 1-й стадией кератоконуса, в 75 % случаев (12 глаз) был выявлен паттерн асимметричного астигматизма «галстук-бабочка», в 12,5 % случаев (2 глаза) – паттерн увеличения кривизны роговицы в нижнем отделе и в 12,5 % случаев (2 глаза) – паттерн центрального кератоконуса.

При 2-й стадии кератоконуса чаще всего встречался классический паттерн с зоной выпячивания в нижне-темпоральном отделе (80 % – 16 глаз). В 10 % случаев (2 глаза) был выявлен паттерн асимметричного астигматизма «галстук-бабочка», а также паттерн нерегулярного астигматизма по типу «изогнутой бабочки» (10 %, 2 глаза).

При анализе кератотопограмм пациентов с 3-й стадией кератоконуса были отмечены паттерны асимметричного астигматизма (25 % случаев, 12 глаз), локального увеличения кривизны в нижнем отделе (33 % случаев, 16 глаз) и центрального кератоконуса (42 % случаев, 18 глаз).

При сравнении с контрольной группой у пациентов с 3-й стадией кератоконуса наибольшие различия медиан средней и максимальной кератометрии, а также толщины роговицы в центральной оптической зоне и на вершине кератоконуса наблюдались при центральном кератотопографическом паттерне, наименьшие – при наличии асимметричного астигматизма «галстук-бабочка» (табл. 2).

Таблица 2

Томографические роговичные показатели при различных кератотопографических паттернах у пациентов с 3-й стадией кератоконуса (n = 48) и у здоровых лиц (n = 174), M ± σ

Паттерн	Показатель	Km, дптр	Kmax, дптр	ЦТР, мкм	ТА, мкм
Нижний отдел (n = 16)	M ± σ	47,17 ± 2,79	48,17 ± 2,78	504,00 ± 29,00	470,00 ± 23,00
	Медиана	47,30*	48,30*	496,00*	461,00*
	Min, max	43,70; 51,30	44,70; 52,30	465,00; 544,00	447,00; 508,00
«Галстук-бабочка» асимметричный и изогнутый (n = 12)	M ± σ	45,63 ± 2,17	46,63 ± 2,17	474,00 ± 16,00	459,00 ± 18,00
	Медиана	45,55*	46,55*	476,00*	463,00*
	Min, max	42,00; 48,30	43,40; 49,30	449,00; 492,00	438,00; 478,00
Центральный (n = 18)	M ± σ	49,00 ± 2,89	50,77 ± 4,19	451,00 ± 24,00	432,00 ± 25,00
	Медиана	49,90**	50,90**	440,00**	424,00**
	Min, max	44,50; 51,80	45,50; 58,20	426,00; 495,00	409,00; 485,00
Норма (n = 174)	M ± σ	42,13 ± 1,34	43,14 ± 1,25	551,53 ± 30,58	542,53 ± 27,50
	Медиана	42,10***	43,50***	554,00***	547,00***
	Min, max	38,60; 45,50	39,70; 46,40	479,00; 614,00	475,00; 602,00

Примечание: различия между средними значениями, отмеченные значками *, ** и ***, статистически достоверны (p < 0,05).

Увеличение медиан средней кератометрии и максимальной кератометрии по сравнению с нормой при паттернах асимметричного астигматизма «галстук-бабочка» и астигматизма по типу «изогнутой бабочки» составляет 8 и 7 %, при «эктатическом» паттерне в нижнем отделе 11 и 10 %, при центральном паттерне 15 %. Уменьшение толщины роговицы в центре и на вершине кератоконуса по сравнению с нормой при паттернах асимметричного астигматизма «галстук-бабочка» и астигматизма по типу «изогнутой бабочки» составляет 10 и 15 %, при «эк-

татическом» паттерне в нижнем отделе 14 и 15 %, при центральном паттерне 15 %.

По сравнению с группой здоровых лиц, при 3-й стадии кератоконуса отмечается достоверное уменьшение медианы всех исследуемых биомеханических показателей (p < 0,05).

Наибольшие изменения показателя жесткости роговицы и индекса напряжения-деформации наблюдались при центральном кератотопографическом паттерне, наименьшие – при расположении эктазии в нижнем отделе (табл. 3).

Таблица 3

Биомеханические свойства роговицы при различных кератотопографических паттернах у пациентов с 3-й стадией кератоконуса (n = 48) и у здоровых лиц (n = 174), M ± σ

Паттерн	Показатель	ARTh	biOP	SpA1	SSI
Нижний отдел (n = 16)	M ± σ	192,19 ± 52,97	13,78 ± 1,49	64,93 ± 16,13	0,75 ± 0,16
	Медиана	198,20*	13,90*	72,40*	0,68*
	Min, max	95,00; 253,60	12,00; 16,30	39,20; 86,30	0,54; 1,11
«Галстук-бабочка» асимметричный и изогнутый (n = 12)	M ± σ	159,54 ± 43,55	13,32 ± 0,95	56,38 ± 11,10	0,60 ± 0,09
	Медиана	173,90*	12,95*	54,05*	0,59** t = 2,34; p = 0,04
	Min, max	98,80; 211,70	12,30; 14,50	40,10; 70,90	0,51; 0,76
Центральный (n = 18)	M ± σ	159,90 ± 60,03	13,33 ± 1,80	45,30 ± 4,61	0,57 ± 0,11
	Медиана	164,00*	13,20*	45,10**	0,55**
	Min, max	56,70; 225,70	10,60; 16,00	39,80; 51,30	0,36; 0,71
Норма (n = 174)	M ± σ	507,74 ± 135,20	15,70 ± 1,98	127,73 ± 20,44	1,09 ± 0,80
	Медиана	489,30**	15,40**	126,3***	1,02***
	Min, max	44,90; 943,7	11,50; 23,40	50,20; 206,9	0,27; 11,11

Примечание: различия между средними значениями, отмеченные значками *, ** и ***, статистически достоверны (p < 0,05).

Снижение значений медиан показателя жесткости и индекса напряжения-деформации при «эктатическом» паттерне в нижнем отделе составило 42 и 33 %, паттернах асимметричного астигматизма «галстук-бабочка» и астигматизма по типу «изогнутой бабочки» 64 и 42 %, при центральном паттерне 64 и 46 % соответственно.

Определение тех или иных паттернов на карте кривизны роговицы является в определенной мере субъективным и зависящим от опыта и интерпретации исследователя [17]. Тем не менее, известно 13 кератотопографических фенотипов нормальной роговицы. Основное распределение кератотопографических паттернов, описанных в нормальных глазах, включает следующее: круглые (23 %), овальные (21 %), «симметричная бабочка» (18 %), «асимметричная бабочка» (20 %) и неправильные (7 %) [5]. В литературе приводятся достаточно противоречивые сведения о частоте встречаемости различных аномальных кератотопографических фенотипов при кератоконусе. Очевидно, что кератотопографический паттерн при кератоконусе развивается из соответствующего паттерна роговицы, имеющегося до начала заболевания. И полученные нами результаты это подтверждают – самой распространенной формой изменения кератотопограммы при кератоконусе 3-й стадии является центральный паттерн, который также чаще всего встречается и при нормальной кератотопографической картине.

Сопоставление карт распределения интенсивности деформаций, полученных с помощью математического моделирования, с пахиметрическими картами и картами задней элевации, полученными экспериментально (Pentacam AXL), показало, что локальная область роговицы с наименьшей толщиной подвергается наибольшим деформациям. При этом точка максимальной интенсивности деформаций (ε_{\max}) для исследованных роговиц с кератоконусом 3-й стадии достаточно случайным образом локализуется в окрестности точек максимальной кривизны передней поверхности K_{\max} (40 % случаев), наибольшей элевации e_{\max} задней поверхности (33 %) и минимальной пахиметрии p_{\min} (27 %). При этом закономерностей в расположении этой точки в зависимости от вида кератотопографического паттерна и стадии заболевания не обнаружено.

Распределение расчетных параметров жесткости роговицы, полученные по результатам математического моделирования роговиц обследованных пациентов, указывает на наличие в области кератоконуса зоны пониженной жесткости. В данной зоне расчетные упругие характеристики могут снижаться у некоторых пациентов более чем на 40–50 %. За ее пределами коэффициенты упругости остаются практически неизменными, при этом для роговиц с кератоконусом наблюдается большой разброс значений коэффициентов

модели, что связано с отсутствием четких границ области пониженной жесткости и нестабильной динамической деформаций эктатической роговицы в ходе теста с использованием струи воздуха.

От стадии к стадии снижение упругих свойств (задаваемое коэффициентом y_{\max}) в области кератоконуса становится все более выраженным, при этом ее эффективный радиус R_k уменьшается, процессы максимальной деградации свойств роговицы и роста деформаций локализуются вокруг вершины конуса.

Изменения в кератотопографических паттернах роговицы для каждой стадии заболевания не приводили к появлению выраженных различий в свойствах зоны пониженной жесткости в области кератоконуса и интактной роговицы вне ее. Также отсутствовали какие-либо закономерности в расположении области максимальных интенсивностей деформаций, которая локализуется в окрестности одной из трех характерных точек – минимальной пахиметрии (63 % случаев для 1-й стадии; 66 % – для 2-й стадии; 27 % – для 3-й стадии); максимальной задней элевации (26 % случаев для 1-й стадии; 27 % – для 2-й стадии; 33 % – для 3-й стадии); максимальной кривизны передней поверхности (11 % случаев для 1-й стадии; 7 % – для 2-й стадии; 40 % – для 3-й стадии). При этом сами эти точки располагаются тем ближе друг к другу, чем ближе вид паттерна к центральному отделу.

Полученные расчетные данные согласуются с экспериментальными результатами исследования биомеханических свойств роговицы с различными паттернами кератоконуса. Так, наибольшее снижение биомеханических параметров роговицы, полученных при исследовании с помощью Corvis ST [18, 19], наблюдается при наличии центральной формы кератоконуса, когда точка наименьшей пахиметрии (и при этом наименьшей жесткости) располагается вблизи апекса, то есть в центре области воздействия воздушной струи, где чувствительность прибора максимальна. В случае же смещения кератотопографического паттерна в нижний отдел роговицы в область действия воздушной струи попадают более жесткие (нецентральные) участки зоны кератоконуса и при этом биомеханические показатели оказываются завышенными. Полученные нами результаты свидетельствуют в пользу гипотезы высказанной С. Робертс и В. Даппс о локальном изменении биомеханики роговицы при развитии кератоконуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что при 1-й стадии кератоконуса чаще встречается кератотопографический паттерн асимметричного астигматизма (в 75 % случаев), во 2-й стадии – паттерн с зоной эктазии в нижнем отделе роговицы (80 % случаев), в 3-й стадии кератоконуса – центрально расположенный паттерн эктазии (42 % случаев).

Сравнительный анализ изменения биомеханических свойств роговицы при различных паттернах при 3-й стадии кератоконуса и в норме показал наибольшее снижение показателя жесткости SpA1 и индекса напряжения деформации SSI при центральном паттерне (64 и 46 %, соответственно), наименьшее – при локальном выпячивании нижних отделов роговицы (на 42 и 33 %, соответственно).

Проведенное математическое моделирование позволило установить, что снижение свойств при кератоконусе происходит в локальной области, размеры которой и степень такого снижения определяются стадией заболевания и практически не меняются в зависимости от формы и локализации кератопографических паттернов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Rabinowitz, Y.S. Keratokonus. *Survey of ophthalmology*. 1998;42: 297–319. doi: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7.
- Balashovich L.I., Kachanov A.B. Clinical corneotopography and aberrometry. Moscow, 2008. (In Russ.).
- Levy D., Hutchings H., Rouland J.F. et al. Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. *Ophthalmology* 2004; 111:867–874. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.12.024.
- Rabinowitz Y.S. Tangential vs sagittal videokeratographs in the «early» detection of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1996;122;6:887–889. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70388-5.
- Bogan S.J., Waring G.O. 3rd, Ibrahim O. et al. Classification of normal corneal topography based on computer-assisted videokeratography. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:945–949. doi: 10.1001/archophth.1990.01070090047037.
- Fontes B.M., Ambrosio R.Jr., Coca Velarde G., Nose W. Corneal biomechanical evaluation in healthy thin corneas compared with matched keratoconus cases. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(1):13–16. <https://doi.org/10.1590/s0004-27492011000100003>.
- Июдина Е.Н., Петров С.Ю., Антонов А.А. и др. Корнеосклеральная оболочка глаза: возможности оценки биомеханических свойств в норме и при патологии. *Офтальмология*. 2016;13(2):62–68. doi: 10.18008/1816-5095-2016-2-62-68.
- Бубнова И.А., Асатрян С.В. Биомеханические свойства роговицы и показатели тонометрии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(4):27–32. doi: 10.17116/oftalma201913504127.
- Roberts C.J., Dupps W.J. Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:991–998. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.04.013.
- Roberts C.J., Mahmoud A.M., Bons J.P, et al. Introduction of two stiffness parameters at interpretation of air puff-induced biomechanical deformation parameters with a dynamic scheimpflug analyser. *Journal of Refract Surgery*. 2017;33(4):266–273. doi: 10.3928/1081597X-20161221-03.
- Villavicencio O. Independent Population Validation of the Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display: Implications for Keratoconus Studies and Screening; *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*, 2014;3(1):1–8. doi: 10.5005/jp-journals-10025-1069.
- Vinciguerra R., Elsheikh A. Roberts C.J. et al. Influence of pachymetry and intraocular pressure on dynamic corneal response parameters in healthy patients. *J Refract Surg*. 2016;32:550–561. doi: 10.3928/1081597X-20160524-01.
- Ambrosio R.Jr., Ramos I., Luz A., et al. Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. *Rev Bras Oftalmol*. 2013; 72: 99-102. <https://doi.org/10.1590/S0034-72802013000200005>
- Joda A.A., Shervin M.M., Kook D., Elsheikh A. Development and validation of a correction equation for Corvis tonometry. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2016;19:943–953. doi: 10.1080/10255842.2015.1077515
- Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):156–162. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.044
- Ambrosio R.Jr., Lopes B.T., Faria-Correia F. et al. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg*. 2017;33(7):434–444. doi: 10.3928/1081597X-20170426-02
- Rabinowitz Y.S., Yang H., Brickman Y. et al. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:610–616. doi: 10.1136/bjo.80.7.610
- Солодкова Е.Г., Малюгин Б.Э., Захаров И.Н. и др. Разработка комплекса математических моделей биомеханических параметров роговицы с диагностированным кератоконусом до и после лечения кросслинкингом роговичного коллагена. *Российский журнал биомеханики*. 2022;3:10–28. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2022.3.01.
- Yeoh O.H. Some Forms of the Strain Energy Function for Rubber. *Rubber Chemistry and Technology*. 1993;66(5):754–771. doi: 10.5254/1.3538343.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Елена Геннадиевна Солодкова – кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; ✉ solo23el@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7786-5665>

Борис Эдуардович Малюгин – доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по научной работе, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; malugin@mntk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5666-3493>

Игорь Николаевич Захаров – доктор технических наук, заведующий кафедрой сопротивления материалов, Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия; sopromat@vstu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7177-7245>

Лэ Ван Хоанг – аспирант кафедры сопротивления материалов, Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия; sopromat@vstu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1536-3061>

Сергей Викторович Балалин – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, Институт непрерывного медицинского и фармакологического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий научным отделом, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; s.v.balalin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5250-3692>

Евгений Валерьевич Лобанов – инженер отделения медицинской техники, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; lobanoff95@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9112-3230>

Статья поступила в редакцию 11.01.2024; одобрена после рецензирования 16.04.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Elena G. Solodkova – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific Work, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; solo23el@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7786-5665>

Boris E. Malyugin – MD, Deputy Director General for Scientific Work, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia; malugin@mntk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5666-3493>

Igor N. Zakharov – Doctor of Technical Sciences, Head of the Department of Resistance of Materials, Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia; sopromat@vstu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7177-7245>

Le Van Hoang – Postgraduate student of the Materials Resistance Department, Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia; sopromat@vstu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1536-3061>

Sergey V. Balalin – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Ophthalmology, Institute of Continuing Medical and Pharmacological Education, Volgograd State Medical University; Head of the Scientific Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; s.v.balalin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5250-3692>

Evgeny V. Lobanov – Engineer of the Department of Medical Technology, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; lobanoff95@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9112-3230>

The article was submitted 11.01.2024; approved after reviewing 16.04.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Особенности клинической и морфологической диагностики эстезионейробластомы

Д.Л. Сперанский¹✉, В.В. Ермилов¹, О.В. Шаталова¹, Л.Д. Сперанский¹, О.В. Сучилина²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Волгоград, Россия

Аннотация. Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) в России и мире растет, и среди множества злокачественных опухолей основных локализаций встречаются редкие формы рака, упоминаемые в литературе как описание единичных наблюдений. К таким заболеваниям относится злокачественная нейроэпителиальная опухоль, возникающая из обонятельного нейроэпителия полости носа – эстезионейробластома (ЭНБ), на долю которой приходится всего от 3 до 6 % случаев ЗНО полости носа и околоносовых пазух. В связи с редкостью этого заболевания имеются определенные трудности клинической и морфологической диагностики ЭНБ, нет ее кодирования в МКБ, нет и единых стандартов лечения. В статье представлены результаты ретроспективного анализа особенностей клинической и морфологической диагностики эстезионейробластомы. Исследование проведено с использованием базы данных ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер с 2003 по 2023 г. За этот период выявлено 9 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом эстезионейробластомы. При первичном гистологическом исследовании диагноз эстезионейробластомы был установлен только у 6 пациентов (66,6 %), у троих больных (33,4 %) были диагностированы другие формы злокачественного процесса, что не соответствовало клиническим проявлениям. Данные иммуногистохимического (ИГХ) исследования подтверждают наибольшее соответствие иммунофенотипа ольфакторной нейробластоме, G3 (по Hyams) M9522/33. Исследование показало, что использование для дифференциальной диагностики ИГХ-исследования является обязательным и позволяет более точно идентифицировать эстезионейробластома.

Ключевые слова: эстезионейробластома, ольфакторная нейробластома, диагностика, морфология, иммуногистохимия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-87-91>

Features of clinical and morphological diagnosis of esthesioneuroblastoma

D.L. Speransky¹✉, V.V. Ermilov¹, O.V. Shatalova¹, L.D. Speransky¹, O.V. Suchilina²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia

Abstract. The incidence of malignant neoplasms in Russia and the world is growing, and among the many malignant tumors of the main localizations, there are rare forms of cancer, mentioned in the literature as a description of single cases. Such diseases include a malignant neuroepithelial tumor arising from the olfactory neuroepithelium of the nasal cavity – esthesioneuroblastoma (ENB), which accounts for only 3 to 6% of cases of malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses. In due to the rarity of this disease, there are certain difficulties in the clinical and morphological diagnosis of ENB, there is no coding of it in the ICD, and there are no uniform standards of treatment. The article presents the results of a retrospective analysis of the features of clinical and morphological diagnosis of esthesioneuroblastoma. The study was conducted using the database of the Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary from 2003 to 2023. At the initial histological examination, the diagnosis of esthesioneuroblastoma was established only in 6 patients (66.6 %), in three patients (33.4 %) other forms of the malignant process were diagnosed, which did not correspond to clinical manifestations. Immunohistochemical (IHC) data confirm the greatest correspondence of the immunophenotype to olfactory neuroblastoma, G3 (according to Hyams) M9522/33. The study showed that the use of IHC for differential diagnosis is mandatory and allows for more accurate identification of esthesioneuroblastoma.

Keywords: esthesioneuroblastoma, olfactory neuroblastoma, diagnostics, morphology, immunohistochemistry

В настоящее время сводные статистические данные о ЭНБ, опубликованные отдельными авторами, клиниками и департаментами, свидетельствуют о зарегистрированных 2 145 случаях этого заболевания во всем мире. Так как результаты исследований ЭНБ в основном носят описательный характер клинических данных, которые до настоящего

времени не систематизированы и не отражают особенностей клинических проявлений этого заболевания в зависимости от распространенности опухолевого процесса и морфологических характеристик, что крайне необходимо для своевременной и правильной диагностики, от качества которой зависит и результат лечения.

Классификация синоназальных опухолей с нейроэндокринной дифференцировкой учитывает их нейроэктодермальное и эпителиальное происхождение, из которых проявляются обонятельные нейробластомы (ОНБ) (также известные как эстезионейробластомы) и нейроэндокринные карциномы соответственно. Однако классификация и номенклатура по-прежнему остаются предметом постоянных споров. Хотя классификация нейроэндокринной карциномы хорошо известна, текущая номенклатура и классификация ОНБ остаются сложной задачей, поскольку ее точное происхождение и морфологические особенности недостаточно изучены, что отчасти объясняется низкой заболеваемостью. В еще более редких случаях в литературе описаны синоназальные опухоли со смешанными нейроэндокринными и ненейроэндокринными особенностями, что еще больше усложняет классификацию опухолей.

Морфологические исследования структурных вариантов ЭНБ (ОНБ) за последнее десятилетие выявили экспрессию маркеров невральная дифференцировки, подтверждающих нейроэктодермальную природу, и определили гистопатологические особенности опухоли [1, 2, 3, 4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить результаты ретроспективного исследования особенностей клинической и морфологической диагностики эстезионейробластомы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное исследование проведено с использованием базы данных ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер с 2003 по 2023 г. За этот период выявлено 9 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом эстезионейробластомы. Степень распространенности

опухоли оценивали по схеме, предложенной в 1976 г. Kadish S. и соавт. и дополненной в 1993 г. Morita A. и соавт., а также с использованием классификации TNM. Для морфологической верификации злокачественного процесса использовали гистологическое исследование с оценкой степени дифференцировки опухоли по Huams и иммуногистохимическое исследование с использованием антител к Keratin.Pan (AE/AE3), CD45 (Cocktail), Synaptophysin (SP11), ChromograninA (SP12), CD56 (56C04), Ki-67 (30-9), p63 (7JUL)RTU, S100, INI1, CD99 (HO36-1.1), а также с применением доставки с антителами к EMA (E29), TTF1 (8G7G3/1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К сожалению, по данным литературы, ЭНБ диагностируется на поздней стадии более чем у 80 % больных и имеет характер сочетанного поражения полости носа, околоносовых пазух (ОНП), костных и мягкотканых структур лицевого черепа, нередко полости черепа и мозга. Подобное положение требует использования достоверных методов клинической и морфологической диагностики и эффективных подходов к лечению, с использованием, по возможности и в зависимости от степени распространенности процесса, хирургических, лекарственных и лучевых методов [2, 4, 5].

В нашем исследовании (табл.) возраст больных колебался от 21 до 69 лет, медиана – 50,2 года. Больных мужчин было 3 (33,3 %), женщин – 6 пациенток (66,7 %). Только у двоих пациентов (22,2 %) с ЭНБ были ранние формы злокачественного процесса (стадия А и В) – Стадия А по Kadish выявлена в 1 случае (11,1 %), стадия В – у 1 пациента (11,1%); у 7 (77,8 %) – местнораспространенный или метастатический рак (стадии С и D) – преобладала стадия С – 5 пациентов (55,6 %). Стадия D диагностирована у 2 больных (22,2 %).

Распределение больных по полу, возрасту и степени распространенности процесса

№	Пол	Возраст	МКБ 10	Стадия по TNM	Стадия по Kadish – Morita
1	М	69	С 30.0	T4N2M0	D
2	М	21	С 30.0	T4N2M1	D
3	Ж	64	С 31.1	T4N0M0	С
4	Ж	31	С 31.3	T4N0M0	С
5	Ж	62	С 31.8	T4N0M0	С
6	Ж	22	С 30.0	T2N0M0	С
7	М	61	С 79.3	T4N0M0	С
8	Ж	53	С 31.0	T2N0M0	В
9	Ж	69	С 30.0	T2N0M0	А

В клинической картине практически у всех больных преобладали чувство заложенности носа, различные нарушения обоняния, носовые кровотечения, головные боли. Для постановки диагноза, оценки распространенности опухолевого процесса и диспансерном наблюдении применяли визуальные (эндоскопические) методы диагностики, ультрасонографию, рентгеновскую компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Морфологический

диагноз устанавливали на основании гистологического и иммуно-гистохимического исследований.

Опухоль с одинаковой частотой локализовалась в правой и левой половинах носа. Но из-за близости соседних анатомических структур и особенностей местнораспространяющегося роста опухоли, у двух пациентов первичный очаг изначально диагностировали интракраниально (22,2 %), у двух – в верхнечелюстной пазухе

(22,2 %), у одного – в носоглотке (11,1 %) и у двух пациентов (22,2 %) из-за степени распространенности процесса было невозможно анатомически точно определить область первичного возникновения опухоли. В таких ситуациях единственным способом верификации морфологической принадлежности злокачественного процесса является гистологическое исследование (рис. 1).

Эстеziонейробластома по своей гистологической структуре напоминает лимфосаркому или симпатобластому и представлена комплексами гиперхромных клеток со структурами типа ложных розеток и скудным нейрофибрилярным матриксом, выраженным полиморфизмом [3, 6].

Поэтому при первичном гистологическом исследовании диагноз эстеziонейробластомы был установлен только у 6 пациентов (66,6 %), у троих больных

(33,4 %) были диагностированы другие формы злокачественного процесса, что не соответствовало клиническим проявлениям. Во всех случаях проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. ИГХ-исследование проводили на срезах с парафиновых блоков с использованием антител к Keratin.Pan (AE/AE3), CD45 (Cocktail), Synaptophysin (SP11), ChromograninA (SP12), CD56 (56C04), Ki-67 (30-9), p63 (7JUL)RTU, S100, INI1, CD99 (HO36-1.1). Также выполняли доставку с антителами к EMA (E29), TTF1 (8G7G3/1). В диагностических материалах была отмечена положительная экспрессия Synaptophysin, ChromograninA, CD56, Ki-67 (до 90% ядер), INI1 (рис. 2–6).

Отрицательная экспрессия была отмечена в диагностических образцах с использованием антител к Keratin.Pan, CD45, p63, S100, EMA (E29), TTF1(рис. 7–12).

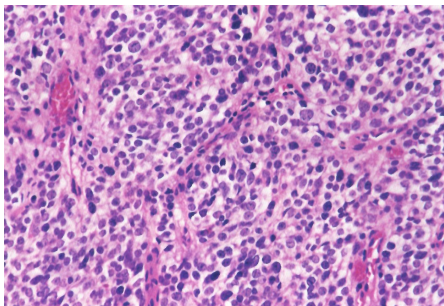


Рис. 1. Ольфакторная нейрогенная опухоль полости носа (эстеziонейробластома, клеточный полиморфизм) ×320 (окраска Г-Э)

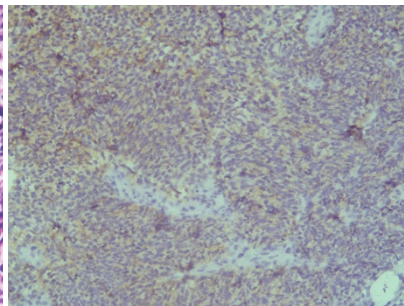


Рис. 2. Synaptophysin [SP 11] ×200

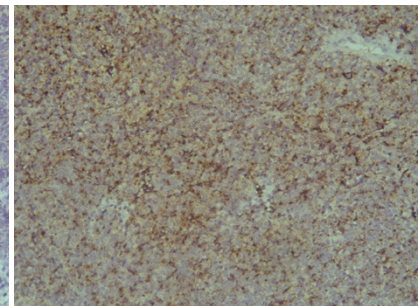


Рис. 3. Chromogranin A [SP 12] ×200

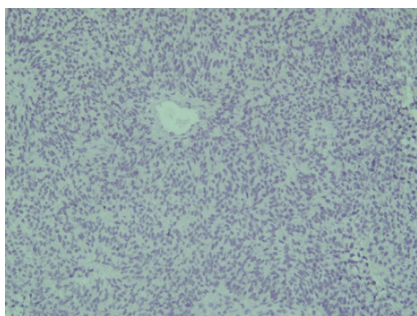


Рис. 4. CD 56 [56C04] ×200

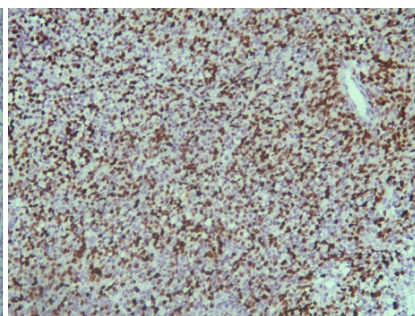


Рис. 5. Ki-67 [30-9] (90%) ×200

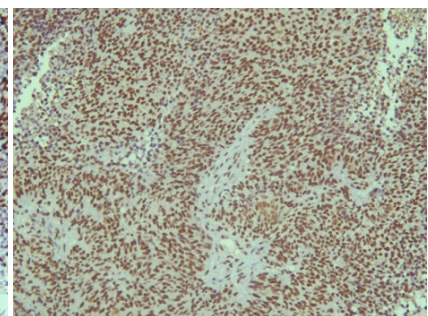


Рис. 6. INI 1 ×200

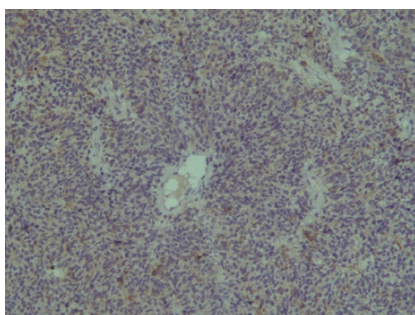


Рис. 7. Keratin.Pan [AE/AE3] ×200

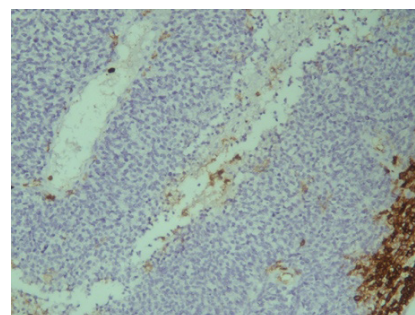


Рис. 8. CD 45 [Cocktail] ×200

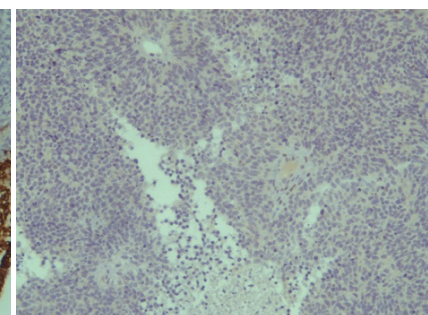


Рис. 9. p63 [7JUL] RTU ×200

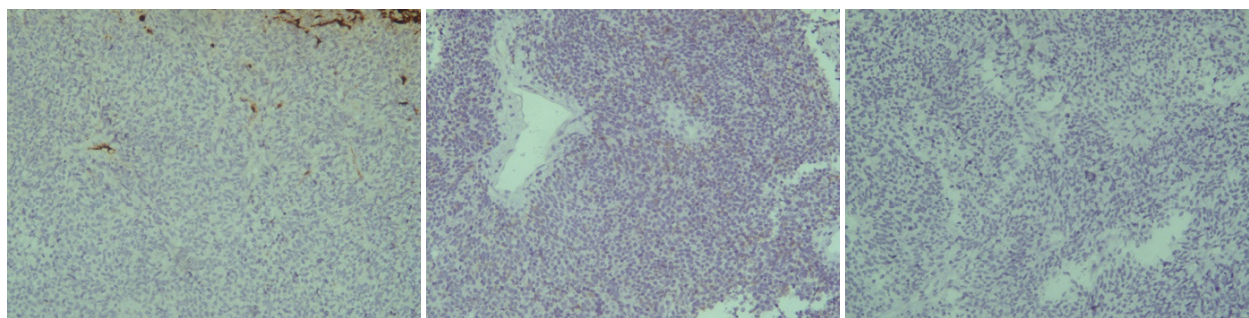


Рис. 10. S100 ×200

Рис. 11. EMA [E29] ×200

Рис. 12. TTF1 [8G7G3/1] ×200

Эти результаты иммуногистохимического исследования подтверждают наибольшее соответствие иммунофенотипа опухоли – ольфакторной нейробластоме (G3 по Huams) M9522/33.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложности клинической и морфологической диагностики опухолей полости носа и близлежащих анатомических структур могут приводить к неправильной трактовке диагноза, что соответственно негативно влияет на выбор оптимальной тактики и результаты лечения. При первичном обследовании необходимо обязательное морфологическое подтверждение диагноза ЭНБ с ИГХ исследованием, указанием степени морфологической дифференцировки (G) Huams и индекса пролиферативной активности Ki-67 [1, 2, 3, 6, 7].

Исследования иммуногистохимической панели показали, что в клетках ЭНБ, как и в других опухолях нейроэктодермального генеза, определяется экспрессия нейрон-специфической энolahзы (NSE), синаптофизина, хромогранина, S-100 протеина, и не выражена экспрессия эпителиальных маркеров [8, 9].

Использование иммуногистохимических методов исследования является необходимым при затруднениях в установлении диагноза на светооптическом уровне в случаях низкодифференцированных и недифференцированных синоназальных карцином и других, имеющих общий с ЭНБ фенотип, мелкокруглоклеточных опухолей. ИГХ и цитогенетические (ЦГ) исследования, предпринятые в последнее десятилетие, определили новые опухолевые маркеры для ЭНБ (кальретин, Vcl-2, SSTR2A), которые расширили применяемую в настоящее время дифференциально диагностическую панель [8].

В последнее время значительное большинство авторов считают дифференцировку опухоли важнейшим фактором прогноза [7, 10]. Одним из способов определения злокачественности является изучение пролиферативной активности опухолевых клеток – индекс Ki-67 (клон MIB-1) [2, 8].

Изучение степени дифференцировки ЭНБ, принятое в 1983 году V. J. Huams, привело к созданию патоморфологической классификации, выделяющей

4 степени злокачественности опухоли, влияющей на течение заболевания, лечение и прогноз [2, 8, 10].

Обязательное использование для дифференциальной диагностики иммуногистохимического исследования позволяет более точно идентифицировать эстезионейробластому, что дает возможность скорректировать тактику ведения таких пациентов и улучшить прогноз.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Иванцов А.О., Мацов Д.Е. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей. *Практическая онкология*. 2011;4(12):185–193.
2. Оганян Е.Р. Эстезионейробластома. Факторы прогноза и тактика лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022. 24 с.
3. Сперанский Д.Л., Ермилов В.В., Сучилина О.В. и др. Морфологические особенности диагностики ольфакторной нейробластомы. *Лекарственный вестник*. 2023; 24(4):39–41.
4. Таболиновская Т.Д., Мудунов А.М., Алиева С.Б. и др. Эстезионейробластома (клиническое течение, отдаленные результаты). *Опухоли головы и шеи*. 2016;1(6):13–27.
5. Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Огнерубова М.А. Эстезионейробластома. Ретроспективный анализ 10 наблюдений. *CONSILIUM MEDICUM*. 2022;24(9):618–624.
6. Ермилов В.В., Букатин М.В., Затямина М.С. и др. Сравнительная морфологическая характеристика пролиферативной активности и содержания ДНК в ядрах клеток различных фенотипов злокачественных опухолей легкого. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(2):125–130. doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-125-130>.
7. Tabyaoui I., Tahiri-Jouti N., Serhier Z. et al. Immunohistochemical expression of CD44s in human neuroblastic tumors: moroccan experience and highlights on current data. *DiagnPathol*. 2013;8:39–47.
8. Czapiewski P, Kunc M., Haybaeck J. Genetic and molecular alterations in olfactory neuroblastoma: implications for pathogenesis, prognosis and treatment. *Oncotarget*. 2016;7(32):52584–52596.
9. Bouziane A., Aassouani F., Kaoutar S. et al. Olfactory Esthesioneuroblastoma: Study of 6 Cases and Review of the Literature. *Medical Reports and Case Studies*. 2021; 6(S4):008–012.

10. Singh S., Ranjan R., Singh M.K. et al. Correlating the treatment outcome with tumor staging, grading, and various treatment modalities in patients with esthesioneuroblastoma. *South Asian J Cancer*. 2019;8(2):124–126.

REFERENCES

1. Ivantsov A.O., Matsov D.E. Possibilities of immunohistochemical research in the diagnosis of tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology*. 2011;4(12):185–193. (In Russ.).
2. Ohanyan E.R. Esthesioneuroblastoma. Prognosis factors and treatment tactics. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2022. 24 p. (In Russ.).
3. Speransky D.L., Ermilov V.V., Suchilina O.V. Morfoloicheskiye osobennosti diagnostiki ol'faktomoy neiroblastomy. [Morphological features of the diagnosis of olfactory neuroblastoma. *Lekarstvennyi vestnik*. 2023;24(4):39–41. (In Russ.).
4. Tabinovskaya T.D., Mudunov A.M., Alieva S.B. et al. Esthesioneuroblastoma (clinical course, long-term results). *Opukholi golovy i shei = Head and neck tumors*. 2016;1(6):13–27. (In Russ.).
5. Ognerubov N.A., Antipova T.S., Ognerubova M.A. Esthesioneuroblastoma. Retrospective analysis of 10 observations. *CONSILIUM MEDICUM*. 2022;24(9):618–624. (In Russ.).

6. Ermilov V.V., Bukatin M.V., Zatyamina M.S. et al. Comparative morphological characteristics of the proliferative activity and DNA content in the nuclei of cells of different lung cancer phenotypes. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(2):125–130. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-125-130>.

7. Tabyaoui I., Tahiri-Jouti N., Serhier Z. et al. Immunohistochemical expression of CD44s in human neuroblastic tumors: moroccan experience and highlights on current data. *DiagnPathol*. 2013;8:39–47.

8. Czapiewski P., Kunc M., Haybaeck J. Genetic and molecular alterations in olfactory neuroblastoma: implications for pathogenesis, prognosis and treatment. *Oncotarget*. 2016;7(32):52584–52596.

9. Bouziane A., Aassouani F., Kaoutar S. et al. Olfactory Esthesioneuroblastoma: Study of 6 Cases and Review of the Literature. *Medical Reports and Case Studies*. 2021;6(S4):008–012.

10. Singh S., Ranjan R., Singh M.K. et al. Correlating the treatment outcome with tumor staging, grading, and various treatment modalities in patients with esthesioneuroblastoma. *South Asian J Cancer*. 2019;8(2):124–126.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Дмитрий Леонидович Сперанский – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и трансплантологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [✉ d_speransky@mail.ru](mailto:d_speransky@mail.ru)

Виктор Владимирович Ермилов – доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vladimirovich2001@hotmail.com

Ольга Викторовна Шаталова – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; shov_med@mail.ru

Леонид Дмитриевич Сперанский – ассистент кафедры онкологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; leonsamurai1@mail.ru

Ольга Вячеславовна Сучилина – заведующий патологоанатомическим отделением, Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Волгоград, Россия; desireo@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.02.2024; одобрена после рецензирования 30.05.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Dmitry L. Speransky – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Hematology and Transplantology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉ d_speransky@mail.ru](mailto:d_speransky@mail.ru)

Viktor V. Ermilov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Forensic Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vladimirovich2001@hotmail.com

Olga V. Shatalova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; shov_med@mail.ru

Leonid D. Speransky – Assistant at the Department of Oncology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; leonsamurai1@mail.ru

Olga V. Suchilina – Head of the Pathology Department, Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russia; desireo@mail.ru

The article was submitted 22.02.2024; approved after reviewing 30.05.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Исследование твердых тканей коронки зуба с использованием сканирующей электронной микроскопии и применением элементного анализа

Т.В. Павлова¹, Л.А. Павлова^{2✉}, О.М. Павлова¹, Х. Хсейно², В.Ю. Новиков²,
А.Н. Каплин³, А.В. Тверская², М.А. Затолокина^{3,4}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

³Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

⁴Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

Аннотация. Внедрение новых методических подходов актуализирует проведение исследований, позволяющих устанавливать взаимосвязи между элементным составом твердых тканей зуба и данными микроскопического анализа. При использовании сканирующей электронной микроскопии выявлен характер расположения и размеры эмалевых призм, дано описание строения начальной и конечной эмали. Исследована зона дентино-эмалевого соединения, особенности расположения дентинных канальцев и состав матрикса дентина. Доказано, что содержание воды, органических веществ, натрия и калия больше в дентине, а концентрация магния, фосфора и кальция выше в эмали.

Ключевые слова: коронка зуба, сканирующая электронная микроскопия, элементы

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу Центра коллективного пользования «Технологии и материалы» Белгородского национального исследовательского университета за помощь. Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования Белгородского государственного национального исследовательского университета «Технологии и материалы», деятельность которого поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках договора № 100-ФЗ. 075-15-2021-690 (уникальный идентификатор проекта РФ 2296.61321X0030).

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-92-96>

Study of hard tissues of the tooth crown using scanning electron microscopy and elemental analysis

T.V. Pavlova¹, L.A. Pavlova^{2✉}, O.M. Pavlova¹, H. Khseyno², V.Yu. Novikov²,
A.N. Kaplin³, A.V. Tverskaya², M.A. Zatolokina^{3,4}

¹First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

³Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁴I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Abstract. The introduction of new methodological approaches actualizes research that makes it possible to establish relationships between the elemental composition of hard dental tissues and microscopic analysis data. Using scanning electron microscopy, the nature of the location and size of enamel prisms was revealed, and a description of the structure of the initial and final enamel was given. The zone of the dentino-enamel junction, the location of the dentinal tubules and the composition of the dentin matrix were studied. It has been proven that the content of water, organic matter, sodium and potassium is higher in dentin, and the concentration of magnesium, phosphorus and calcium is higher in enamel.

Keywords: tooth crown, scanning electron microscopy, elementoses

Acknowledgments. The authors are grateful to the personnel of the Joint Research Center, "Technology and Materials", Belgorod National Research University, for their assistance. The work was carried out using equipment of the Joint Research Center of Belgorod State National Research University "Technology and Materials", the activity of which was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of agreement no. 075-15-2021-690 (unique identifier for the project RF 2296.61321X0030).

© Павлова Т.В., Павлова Л.А., Павлова О.М., Хсейно Х., Новиков В.Ю.,
Каплин А.Н., Тверская А.В., Затолокина М.А., 2024
© Pavlova T.V., Pavlova L.A., Pavlova O.M., Khseyno H., Novikov V.Yu.,
Kaplin A.N., Tverskaya A.V., Zatolokina M.A., 2024

Коронка – часть зуба, выступающая над поверхностью десен и обращенная в полость рта. Дентин определяет форму зуба, формирует стенки пульпарной камеры и покрыт эмалью – особой бесклеточной минерализованной структурой, которую условно принято называть тканью. Изучение тканей зуба имеет целый ряд трудностей, среди которых, с одной стороны, сложности получения образцов зубов, удаленных по клиническим показаниям, но не имеющих патологических изменений. С другой – необходимость специальной подготовки материала для морфологических исследований (фиксации, дегидратации, декальцинации, контрастирования и т.п.), что часто приводит к искажению структуры и артефактам.

Совершенствование методик, применение методов атомно-силовой и растровой микроскопии позволило расширить представления об организации микрорельефа поверхности эмали [1, 2, 3, 4], возрастных особенностях организации твердых тканей зуба [5, 6]. Уточнены детали строения дентино-эмалевого соединения [7], капиллярно-пористых пространств эмали [8, 9], изучается микрохимический состав твердых тканей зуба [10]. Одной из важных проблем является установление взаимосвязей между химическим составом твердых тканей зуба и их микроскопической организацией.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование твердых тканей коронки зуба с использованием сканирующей электронной микроскопии и применением элементного анализа.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании использовали постоянные зубы пациентов в возрасте от 35 до 50 лет, 5 резцов и 5 моляров удалены по ортодонтическим показаниям. Для изучения ультраструктуры коронки зубов применяли растровый микроскоп FE Quanta 200 3D. Элементный состав тканей зуба, процентное содержание органических веществ, воды, калия, натрия, магния, кальция, фосфора, исследовали на детекторе регистрации спектров характеристического рентгеновского излучения фирмы EDAX, чувствительность метода 10–13 – 10–15 грамм. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное макроскопическое исследование показало, что анатомическая структура коронки удаленных зубов не изменена. Эмаль изученных зубов имела гладкую, блестящую поверхность без видимых дефектов и патологических изменений. Цвет варьировался от оттенков белого до желто-

коричневого в зависимости от возраста и состояния гигиены полости рта.

На сканирующих электронных микрофотографиях эмали выявлены эмалевые призмы (рис. 1), которые на продольных срезах имели слегка изогнутую волнистую S-образную форму, а на поперечных – вид арок. Диаметр призм, расположенных ближе к дентино-эмалевой границе, был $(3,02 \pm 0,30)$ мкм, что значительно меньше таковых в области поверхности зуба $(5,45 \pm 0,61)$ мкм. Основу эмали составляли крупные кристаллы гидроксиапатита, напоминающие вытянутые неправильные шестиугольники, между которыми сохранялись микропространства. Кристаллические структуры располагались упорядочено: в центральной части призмы лежали практически параллельно длинной оси, а в удаленных участках – веерообразно. Узкий периферический слой «оболочки» или «короны призм» обладал меньшей электронной плотностью. В межпризменном веществе кристаллы лежали перпендикулярно кристаллам призм. Наружный слой – конечная эмаль – чрезвычайно вариабельный по строению: в одних участках обнаружены плотные беспризменные зоны, в других эмалевые призмы достигали самой поверхности зуба.

При сканирующей электронной микроскопии поверхность эмали представлена характерными образованиями в виде неровностей и мелких вдавлений (ямок), создающих структуру на подобии сот. Начальная эмаль – внутренний слой толщиной $(7,50 \pm 2,82)$ мкм – не содержала призм. В области дентино-эмалевого соединения встречались участки с большим содержанием белков и слабо минерализованными эмалевыми призмами: эмалевые пластинки, пучки и веретена.

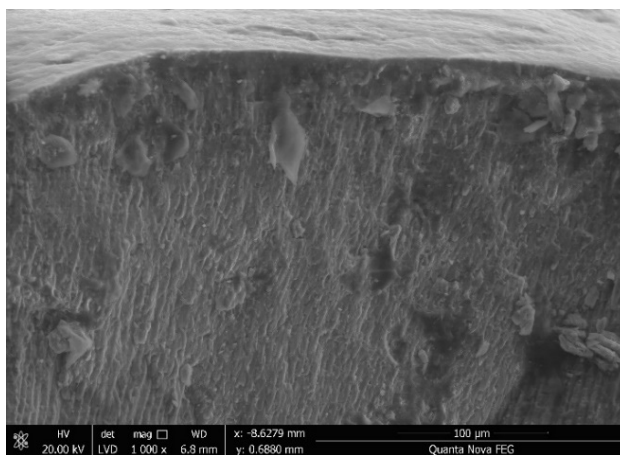


Рис. 1. Эмаль (резец). Сканирующая электронная микрофотография ($\times 1000$)

Дентин коронки зуба содержал межклеточное вещество (обызвествленный матрикс), пронизанное каналами (трубочками) (рис. 2).

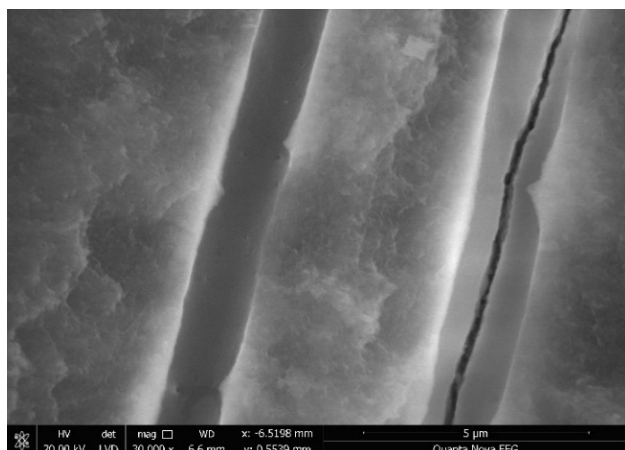


Рис. 2. Дентин (резец). Сканирующая электронная микрофотография ($\times 30\,000$)

В матриксе обнаружены коллагеновые волокна и протеогликаны, кристаллические структуры располагались либо между фибриллами, либо на их поверхности, реже – внутри волокон. Кристаллы в дентине мельче, чем в эмали, они различны по форме: игольчатые в околопульпарной зоне, пластинчатые ближе к дентино-эмалевому соединению. Слегка изогнутые дентинные канальца имели сложное ветвление, плотность их расположения уменьшалась в направлении от пульпы к дентино-эмалевому соединению. Расстояние между канальцами значительно варьировало и составляло от $(5,35 \pm 0,85)$ до $(8,24 \pm 1,85)$ мкм. Стенка канальцев образована более минерализованным перитубулярным дентином, в пространстве между ними располагался менее обызвествленный интертубулярный матрикс.

По результатам элементного анализа (табл.), содержание воды и органических веществ в дентине составило $(12,21 \pm 2,81)$, это достоверно выше, чем в эмали $(4,94 \pm 1,65)$.

Особенности распределения элементов в коронке зуба (резцы), %

Химический состав	Эмаль	Дентин
Вода и органические вещества	$4,94 \pm 1,65$	$12,21 \pm 2,81^*$
Na	$3,86 \pm 0,07$	$3,93 \pm 0,04$
Mg	$1,21 \pm 0,05$	$1,10 \pm 0,04$
P	$27,95 \pm 2,03$	$29,05 \pm 1,56$
Ca	$62,17 \pm 3,52$	$52,41 \pm 2,36^*$
K	$0,81 \pm 0,06$	$1,30 \pm 0,05$

* $p < 0,05$ по сравнению дентина с эмалью.

Концентрация фосфора и кальция в твердых тканях зуба значительно превышает концентрацию других элементов. Количество кальция в эмали $(62,17 \pm 3,52)$ достоверно выше, чем в дентине

$(52,41 \pm 2,36)$. Эмаль и дентин в незначительных количествах содержат и другие минеральные компоненты. Процентное содержание натрия, фосфора и калия в дентине несколько превышает содержание этих элементов в эмали, а магния, напротив, больше в эмали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эмалевые призмы имеют волнистую S-образную форму на продольных срезах и вид арок на поперечном сечении. Диаметр призм у дентино-эмалевой границы составляет $(3,02 \pm 0,30)$ мкм, в области поверхности зуба $(5,45 \pm 0,61)$ мкм. Начальная эмаль имеет толщину $(7,50 \pm 2,82)$ мкм и не содержит эмалевых призм. Дентинные канальца в коронке зуба слегка изогнуты и имеют сложное ветвление. Расстояние между дентинными канальцами варьирует от $(5,35 \pm 0,85)$ до $(8,24 \pm 1,85)$ мкм. Доказано, что содержание воды и органических веществ в дентине достоверно выше, чем в эмали. Процентное содержание натрия и калия больше в дентине, а концентрация магния выше в эмали.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Павлова Т.В., Пешкова Э.К., Колесников Д.А. Клинические наблюдения и анализ стоматологического статуса пациентов с заболеваниями щитовидной железы. *Фундаментальные исследования*. 2012;4(1):97–100.
2. Павлова Т.В., Пешкова Э. К., Марковская В.А. и др. Новые морфофункциональные подходы к изучению твердых тканей зуба при патологии щитовидной железы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2013;21(1):90–94.
3. Антонова И.Н., Гончаров В.Д., Кипчук А.В., Боброва Е.А. Особенности морфологического строения неорганической составляющей эмали и дентина зуба человека на наноуровне. *Морфология*. 2014;146(5):52–56.
4. Гончаров В.Д., Антонова И.Н., Кипчук А.В., Скоробогатова А.И. Методика морфологического и морфометрического анализа поверхности эмали зуба человека с помощью атомно-силовой микроскопии. *Морфология*. 2016;150(5):71–76.
5. Вагнер В.Д., Конев В.П., Коршунов А.С. и др. Изучение характера созревания эмалевых призм человека в различные периоды постнатального онтогенеза методом атомно-силовой микроскопии. *Стоматология*. 2021;100(3):19–24.
6. Шумилов Б.Р., Воробьева Ю.Б., Малыгина И.Е., Чертовских А.В. Современные представления о кристаллической структуре гидроксиапатита и процессах возрастных изменений эмали зуба (исследование in vitro). *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(1):77–86.
7. Вагнер В.Д., Коршунов А.С., Курятников К.Н. и др. Характер обменных процессов в твердых тканях зубов человека в зависимости от их морфологического строения. *Стоматология*. 2022;101(6):7–13. doi: 10.17116/stomat20221010617.

8. Кунин А.А., Моисеева Н.С., Кунин Д.А. Микро- и ультраструктура эмали зуба и ее значение для профилактики кариеса. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017;2(61):4–8.

9. Леонтьев В.К., Шестель И.Л., Педдер В.В. и др. Ультраструктура и топографическая характеристика капиллярно-пористого пространства интактной зубной эмали. *Институт стоматологии*. 2021;4(93):106–108.

10. Seredin P.V., Ippolitov Y.A., Ippolitov I.Y. et al. Morphology of the human dental enamel. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2014;16(2):142–146.

REFERENCES

1. Pavlova T.V., Peshkova E.K., Kolesnikov D.A. Clinical observations and analysis of the dental status of patients with thyroid diseases. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2012;4(1):97–100. (In Russ.).

2. Pavlova T.V., Peshkova E.K., Markovskaya V.A. et al. New morphofunctional approaches to the study of hard dental tissues in thyroid pathology. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2013;21(1):90–94. (In Russ.).

3. Antonova I.N., Goncharov V.D., Kipchuk A.V., Bobrova E.A. Peculiarities of the morphological structure of the inorganic component of human dental enamel and dentin at the nano-level. *Morfologiya = Morphology*. 2014;146(5):52–56. (In Russ.).

4. Goncharov V.D., Antonova I.N., Kipchuk A.V., Skorobogatova A.I. Methods for morphological and morphometric analysis of the surface of human tooth enamel using atomic

force microscopy. *Morfologiya = Morphology*. 2016;150(5):71–76. (In Russ.).

5. Vagner V.D., Konev V.P., Korshunov A.S., Kuryatnikov K.N., Skurikhina A.P. Study of the human enamel prisms maturation nature in different periods of postpartum ontogenesis by atomic force microscopy. *Stomatologiya = Stomatology*. 2021;100(3):19–24. (In Russ.).

6. Shumilovich B.R., Vorobyova Yu.B., Malykhina I.E., Chertovskikh A.V. Modern ideas about the crystal structure of hydroxyapatite and the processes of age-related changes in tooth enamel (in vitro study). *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015;4(1):77–86. (In Russ.).

7. Vagner V.D., Korshunov A.S., Kuryatnikov K.N. et al. The nature of metabolic processes in human dental hard tissues depending on their morphological structure. *Stomatologiya = Stomatology*. 2022;101(6):7–13. (In Russ.). doi: 10.17116/stomat20221010617.

8. Kunin A.A., Moiseeva N.S., Kunin D.A. Micro- and ultrastructure of tooth enamel and its importance for the prevention of caries. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2017;2(61):4–8. (In Russ.).

9. Leontyev V.K., Shestel I.L., Pedder V.V. et al. Ultrastructure and topographic characteristics of the capillary-porous space of intact tooth enamel. *Institut stomatologii = The dental institute*. 2021;4(93):106–108. (In Russ.).

10. Seredin P.V., Ippolitov Y.A., Ippolitov I.Y. et al. Morphology of the human dental enamel. *Kondensirovannyye sredy i mezhfaznyye granitsy = Condensed Matter and Interphases*. 2014;16(2):142–146.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Татьяна Васильевна Павлова – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; tvmolgun@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>

Любовь Арнольдовна Павлова – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; Lpavlova1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5537-2157>

Оксана Мирославна Павлова – кандидат педагогических наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ompravlova@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7888-0921>

Хсейно Хазем – аспирант кафедры стоматологии общей практики, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; Hossino@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5583-0586>

Всеслав Юрьевич Новиков – научный сотрудник Центра коллективного пользования «Технологии и Материалы», Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; novikov_v@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7734-0535>

Антон Николаевич Каплин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; drkaplin46@gmail.com

Анастасия Владимировна Тверская – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Медицинский институт Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; tverskaya@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2663-8569>

Мария Алексеевна Затолокина – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, Курск; заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия; marika1212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>

Статья поступила в редакцию 09.01.2024; одобрена после рецензирования 14.05.2024; принята к публикации 04.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Tatyana V. Pavlova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia; tvmolgun@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>

Lyubov A. Pavlova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathology, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; Lpavlova1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5537-2157>

Oksana M. Pavlova – Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia; ompavlova@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7888-0921>

Khseino Hazem – Postgraduate student of the Department of General Practice Dentistry, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; Hossino@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5583-0586>

Vseslav Yu. Novikov – Researcher at the Center for Collective Use "Technologies and Materials", Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; novikov_v@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7734-0535>

Anton N. Kaplin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; drkaplin46@gmail.com

Anastasia V. Tverskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University Medical Institute, Belgorod, Russia; tverskaya@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2663-8569>

Maria A. Zatolokina – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Kursk; Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I.S. Turgenev Oryol State University, Orel, Russia; marika1212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>

The article was submitted 09.01.2024; approved after reviewing 14.05.2024; accepted for publication 04.06.2024.

Состояние гемодинамики у людей среднего и пожилого возраста

В.Н. Ющук, Н.С. Чепурнова ✉, Е.В. Маркелова, С.В. Кныш, Л.В. Транковская, А.Д. Ворошилов

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты исследования показателей гемодинамики у условно здоровых людей среднего и пожилого возраста в сравнении с показателями людей с артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста. У мужчин и женщин были определены и зарегистрированы антропометрические данные и показатели гемодинамики, статистическую обработку полученных данных проводили с помощью аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics, 22.0. В процессе исследования было установлено более значительное включение компенсаторных механизмов нормализации ударного объема, минутного объема и периферического сопротивления сосудов в группе условно здоровых людей пожилого возраста в сравнении с аналогичной возрастной группой с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, адаптация, гемодинамика, артериальная гипертензия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-97-100>

The state of hemodynamics in middle-aged and elderly people

V.N. Yushchuk, N.S. Chepurnova ✉, E.V. Markelova, S.V. Knysh, L.V. Trankovskaya, A.D. Voroshilov

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract. The article presents the results of a study of hemodynamic parameters in conditionally healthy middle-aged and elderly people in comparison with those of people with hypertension of middle and elderly age. Anthropometric data and hemodynamic parameters were determined and recorded in men and women, statistical processing of the obtained data was carried out using the analytical software IBM SPSS Statistics, 22.0. In the course of the study, a more significant inclusion of compensatory mechanisms for normalization of stroke volume, minute volume and peripheral vascular resistance was found in the group of conditionally healthy elderly people in comparison with a similar age group with arterial hypertension.

Keywords: cardiovascular system, adaptation, hemodynamics, arterial hypertension

Система кровообращения является основной функциональной системой жизнедеятельности организма, участвующей в его энергообеспечении. В процессе онтогенетического развития сердце и сосуды подвергаются существенным морфофункциональным изменениям, которые в значительной мере ограничивают приспособительные возможности организма [1]. Функция сердца меняется с возрастом, но степень и временной ход изменений у здоровых людей в значительной степени неизвестны. Поскольку многие заболевания с предполагаемым воздействием на сердце более распространены среди пожилых людей, крайне важно знать, как увеличение возраста влияет на параметры гемодинамики у здоровых людей. С возрастом максимальный сердечный выброс уменьшается во время физической нагрузки, и изменения давления наполнения сердца, вероятно, отличаются от таковых у более молодых людей [2]. Отправной точкой в определении нормального старения сердечно-сосудистой системы является попытка перечислить различные гемодинамические характеристики (возрастные изме-

нения плечевого АД, пульсового давления, возрастные изменения центрального АД, повышение центрального систолического АД и ПД, нарушение функции эндотелия и т. д. [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ влияния возраста на состояние гемодинамики условно здоровых людей и людей с АГ среднего и пожилого возраста.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в соответствии с протоколом исследования, одобренным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 4 от 19.12.2022 г.). Объектом исследования явились условно здоровые люди среднего и пожилого возраста и люди с АГ. Все обследованные были разделены на следующие группы: 1 – условно-здоровые люди среднего возраста (36 человек); 2 – условно-здоровые люди

пожилого возраста (79 человек); 3 – люди среднего возраста с артериальной гипертензией (35 человек); 4 – люди пожилого возраста с АГ (40 человек). У мужчин и женщин были определены и зарегистрированы следующие показатели: возраст, рост, вес, артериальное систолическое и диастолическое давление, частота пульса и сердечных сокращений, на основании которых были выполнены расчеты следующих показателей: пульсовое давление (ПД, мм рт. ст.), ударный объем (УО, мл.), минутный объем (МО, мл), периферическое сопротивление сосудов (ПСС, дин, с/см-5) и вегетативный индекс Кердо (ВИК, %). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics, 22.0. Для сравнительного анализа использован критерий хи-квадрата (χ^2). Для выявления взаимосвязи между переменными был использован коэффициент корреляции рангов Спирмена. Объем выполненных исследований позволял оценить результаты с достоверностью 95–99 % статистических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемых группах нами определено следующее: САД в группах условно здоровых людей в зависимости от возраста не различалось, но его значение было ниже показателей САД в группе людей с АГ пожилого возраста (необходимо отметить, что, несмотря на одинаковые медианные значения, квартильные – достоверно различались, что явилось ключевым фактором в описании различий (рис. 1, табл.). Уровень ДАД в группе условно здоровых людей среднего возраста были ниже значений группы пожилого возраста и достоверно ниже уровней ДАД в группах с АГ обоих исследуемых возрастов.

Значения СДД были выше по квартильному диапазону в группе пожилого возраста с АГ и достоверно различались с значениями условно-здоровых людей среднего и пожилого возраста.

Более выраженные различия зафиксированы по показателю УО: так, значения УО в группе условно-здоровых людей среднего возраста были самыми высокими в сравнении как с группой условно здоровых людей пожилого возраста, так и с группами людей с АГ. Самые низкие значения УО зафиксированы в группе людей с АГ пожилого возраста (табл.).

Аналогичная тенденция была зафиксирована среди значений МО, где самые высокие его уровни наблюдались в группе условно-здоровых людей среднего возраста, и они были выше значений группы пожилого возраста. Различий по уровню ЧСС в исследуемых группах выявлено не было. Значения ПСС различались как внутри групп, так и между группами: в группе условно-здоровых людей среднего возраста уровень ПСС был ниже значений по-

жилого возраста и значений групп с АГ, самые высокие уровни ПСС были в группе 60–74 лет с АГ. Значения вегетативного индекса Кердо в симпатическом влиянии находились в группах условно-здоровых людей среднего возраста, при этом отрицательные значения зафиксированы в группе условно-здоровых людей пожилого возраста и в группе с АГ, но в группе с АГ его значения были более выражены в сторону парасимпатической активности.

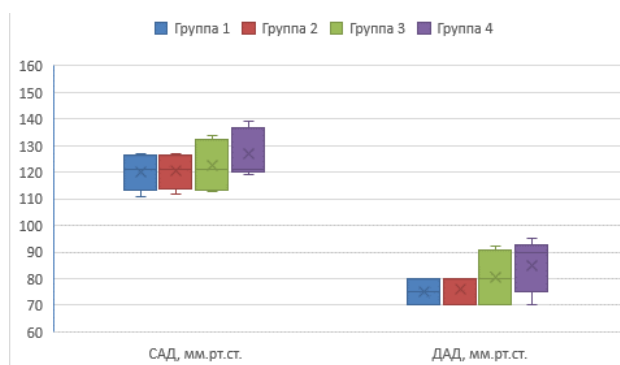


Рис. 1. Медианные значения и квартильный диапазон уровня САД и ДАД в исследуемых группах

В группах условно здоровых людей ПД не различалось в возрастных категориях, однако было ниже значений ПД в группах с АГ (рис. 2).

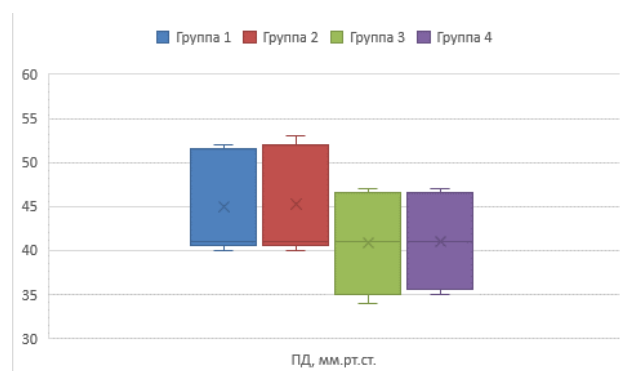


Рис. 2. Медианные значения и квартильный диапазон уровня ПД в исследуемых группах

Длительная системная артериальная гипертензия у пациентов пожилого возраста независимо от клинической формы в целом сопровождается изменениями центральной гемодинамики, различные типы гемодинамики характерны не только для людей молодого и среднего возраста, но и для пациентов с АГ преклонного возраста [4]. По данным С.Ж. Шатековой (2013), у пациентов пожилого возраста не отмечается столь высокого диастолического давления, как это характерно для людей молодого и среднего возраста [5]. Авторы отмечают, что с возрастом происходит увеличение

объема крупных артериальных сосудов, толщины стенок левого желудочка, что сопровождается расширением полости левого желудочка. Кроме того, с возрастом увеличивается количество остаточной крови в полостях сердца и содержание крови в сердце увеличивается. У пациентов с гиперкинетическим типом кровообра-

щения отмечалось достоверное повышение минутного объема сердца и сердечного индекса на фоне несущественных изменений периферического сопротивления сосудов. Подгруппа с гипокинетическим типом характеризовалась низкими значениями минутного объема сердца, но резким повышением ПСС [5].

Показатели гемодинамики в основных группах и группах сравнения (в зависимости от возраста и наличия/отсутствия АГ, медианные значения и соответствующие доверительные интервалы)

Показатель	Основная группа			
	45–59 лет, n = 36	60–74 года, n = 79	45–59 лет с АГ, n = 35	60–74 года с АГ, n = 40
	Me Q25;Q75	Me Q25;Q75	Me Q25;Q75	Me Q25;Q75
САД, мм рт. ст.	121 116;126 p1-4 = 0,017	121 116;126 p2-4 = 0,011	121 113;131	121 121;135
ДАД, мм рт. ст.	75 70;80 p1-2 = 0,007 p1-3 = 0,002 p1-4 = 0,002	80 70;80 p2-4 = 0,002	80 70;90	80 70;90
ПД, мм рт. ст.	41 41;51 p1-3 = 0,05 p1-4 = 0,05	41 41;51 p2-3 = 0,05 p2-4 = 0,05	41 36;46	41 36;46
СДД, мм рт. ст.	92 85;97 p1-4 = 0,003	94 88;97 p2-4 = 0,004	94 86;104	94 87;105
УО, мл	45,1 42,0;51,4 p1-3 = 0,007 p1-4 = 0,001	35,4 30,6;40,2 p2-3 = 0,026 p2-4 = 0,006	41,0 34,0;46,0 p3-4 = 0,002	32,2 24,5;38,9
МО, мл	3468,7 3019;4015 p1-2 = 0,001 p1-3 = 0,009 p1-4 = 0,001	2688,3 2306;3134 p2-4 = 0,007	3000,5 2462;3464 p3-4 = 0,004	2414,1 1805;2883
ЧСС, уд. в мин.	77 68;82	78 67;87	76 68;83	77 68;87
ПСС, дин, с/см-5	2061,8 1781;2456 p1-3 = 0,001 p1-4 = 0,001	2737,3 2221;3171 p2-4 = 0,004	2475,1 2006;3488 p3-4 = 0,01	3137,7 2412;4862
ВИК, %	4,9 -13,6;9,1 p1-4 = 0,018	-2,6 -11,9;10,3 p2-4 = 0,02	-7,6 -16,9;1,3	-11,1 -26,9;7,9

Примечание: p1, 2, 3, 4 – уровень значимости, полученный при проверке различий между значениями показателя между группами (критерий Манна – Уитни).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами были зафиксированы следующие особенности гемодинамики в разных возрастных группах у условно здоровых людей и людей с АГ: в большей степени компенсаторные механизмы адаптации включались в группе условно-здоровых людей пожилого возраста в сравнении с группой людей пожилого возраста с АГ (на это указывали показатели УО, МО и ПСС). Срыв долговременной компенсации приходил-

ся именно на показатели группы людей с АГ в возрасте 60–74 лет. Сердечно-сосудистые заболевания известны как тихий убийца из-за асимптомного развития, начинающегося уже в молодом возрасте, поэтому медицинским работникам важно определить обоснованные и надежные методы оценки и отслеживания прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Прогрессирование может происходить по-разному в зависимости от пола, расы или окружающей среды

человека. Отдельные исследования по артериальной гипертензии сосредоточены на населении среднего и пожилого возраста, но другие исследования продемонстрировали важность изучения детей и молодежи. Важно сравнивать артериальное давление с показателями сосудистой гемодинамики у молодых и пожилых людей, которые являются здоровыми и нормотензивными.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Буков Ю.А., Бурбанова О.Н. Возрастные особенности гемодинамических эффектов произвольного управления дыханием. *Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского*. 2015;1(2):18–26.
2. Wolsk E., Bakkestrøm R., Thomsen J.H. et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail*. 2017;5(5):337–346. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.012.
3. Ballenger B.K., Hunter G.R., Fisher G. Vascular hemodynamics and blood pressure differences between young and older women. *Clin Hypertens*. 2021;15;27(1):25. doi: 10.1186/s40885-021-00181-3.
4. Nilsson P.M. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging Dis*. 2014;1;5(2):109–113. doi: 10.14336/AD.2014.0500109.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Владимир Николаевич Юшук – ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; patphis-vl@mail.ru

Наталья Сергеевна Чепурнова – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; [✉] dr.cns@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6642-1332>

Елена Владимировна Маркелова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; markev2010@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5846-851X>

Сергей Васильевич Кныш – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; s.knysh@m.tgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4571-1749>

Лидия Викторовна Транковская – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гигиены, первый проректор, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; patphis-vl@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4883-4525>

Артем Дмитриевич Ворошилов – студент лечебного факультета, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; artemvorosilov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 30.01.2024; одобрена после рецензирования 15.03.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vladimir N. Yushchuk – Assistant at the Department of Public Health and Public Health, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; patphis-vl@mail.ru

Natalia S. Chepurnova – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; [✉] dr.cns@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6642-1332>

Elena V. Markelova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; markev2010@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5846-851X>

Sergey V. Knysh – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; s.knysh@m.tgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4571-1749>

Lidiya V. Trankovskaya – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hygiene, First Vice-Rector, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; patphis-vl@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4883-4525>,

Artyom D. Vorosilov – a student of the Faculty of Medicine, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; artemvorosilov@yandex.ru

The article was submitted 30.01.2024; approved after reviewing 15.03.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Заболееваемость бронхиальной астмой и хроническим бронхитом среди подростков в зависимости от факторов экосистемы в Республике Дагестан

Шуанат Ахмеднабиевна Апашева ✉, Сайпула Шапиевич Ахмедханов, Алимхан Абухаджиевич Мусхаджиев

Дагестанский государственный медицинский университет, Республика Дагестан, Махачкала, Россия

Аннотация. Цель: изучить распространенность бронхиальной астмы и хронического бронхита у подростков в зависимости от факторов эколого-климатических зон в Республике Дагестан по данным заболеваемости. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы статистические данные о заболеваемости бронхиальной астмой и хроническим бронхитом у подростков в возрасте 14–18 лет в равнинном, горном и предгорном районах Республики Дагестан за пять лет (2018–2022 гг.) по данным Министерства здравоохранения Республики Дагестан. До настоящего времени аналогичные исследования в данной возрастной группе не проводились. **Результаты и обсуждение.** Эти данные показывают, во-первых, прирост обращаемости бронхиальной астмы среди подростков составил в Республике 124,4 % (с 0,86 до 1,93 на 1000); во-вторых, стабильный рост заболеваемости астмой в сельской местности (228 % против 53,8 % в городской местности); в-третьих, особенности заболеваемости в зависимости от высоты над уровнем моря (горные районы: выше 1000 м. предгорья: 500–1000 м, равнины: ниже 500 м). Сравнительное изучение данных о распространенности бронхиальной астмы в городской и сельской местности выявило следующие закономерности. В целом подростки в сельской местности почти в два раза реже болеют бронхиальной астмой, чем в городской (суммарные значения за 5 лет на 1000 населения – в сельской местности – 0,96, в городской местности – 1,78). Рост числа подростков, страдающих бронхиальной астмой, также наблюдается среди городских жителей (53,8 %), в то время как среди сельских подростков этот показатель за 5 лет увеличился в 4 раза и составил 228 % (0,57 в 2018 году, 1,86 в 2022 году). По всем климатическим зонам отмечена неоднородность заболеваемости хроническим бронхитом по годам. В горной климатической зоне показатель заболеваемости в 2018 году составил 14,7 на 1000 населения, немного снизился в 2019 году (10,5), постепенно увеличился в следующем году и достиг 19,3 на 1000 населения в 2022 году. В предгорной зоне уровень заболеваемости изменился незначительно, снизившись до 3,2 в 2022 году по сравнению с другими годами (6,4 в 2018 году, 7,2 в 2019 году, 5,3 в 2020 году и 7,0 в 2021 году). Такая же ситуация наблюдалась в зоне низменности, хотя общий уровень заболеваемости в этой климатической зоне показал рост с 5,5 в 2018 году до 7,3 в 2022 году, без существенной разницы в 2019 году (8,6) и 2020 году (4,4). **Выводы.** Бронхиальная астма является распространенным заболеванием среди подростков в Республике Дагестан и находится в тесной зависимости как от климатических зон, так и от экологических факторов. Сравнительная оценка данных о распространенности бронхиальной астмы в городской и сельской местности выявила следующие закономерности: в целом подростки в селах болеют бронхиальной астмой почти в 2 раза реже, чем в городах. Кроме того, число подростков с бронхиальной астмой в городской местности увеличилось на 53,8 %, в то время как в сельской местности за пять лет оно выросло более чем в четыре раза – на 228 %. В горной и низменной зонах заболеваемость хроническим бронхитом из года в год увеличивалась неравномерно, в то время как в предгорной зоне она имела тенденцию к снижению. Эти различия в заболеваемости можно объяснить тем, что номенклатура и методы диагностики хронического бронхита не стандартизированы органами здравоохранения Республики.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хронический бронхит, подростки, заболеваемость

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-101-105>

The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis among adolescents according to the negotiability data depending on the climatic zones in the Republic of Dagestan

Shuanat A. Apasheva ✉, Seipula Sh. Akhmetkhanov, Alimhan A. Muskhadzhiyev

Dagestan State Medical University, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia

Abstract. The purpose of the study: The purpose of this work was to study the prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in adolescents, depending on the factors of the ecosystem and climatic zones in the Republic of Dagestan according to the data of the incidence and morbidity. **Material and methods of research:** We analyzed statistical data on the incidence and incidence

of bronchial asthma and chronic bronchitis among adolescents aged 14–18 years for 5 years (2018–2022) in the lowland, mountainous and foothill zones of the Republic of Dagestan according to the Ministry of Health of the Republic of Dagestan. Previously, similar studies have not been conducted in this age group. **Results and their discussion:** From these data it can be seen that, firstly, in the republic as a whole, the increase in the incidence of bronchial asthma in adolescents amounted to 124.4 % (from 0.86 to 1.93 per 1000 population); secondly, a steady increase in the incidence of bronchial asthma is observed in rural areas (228 % vs. 53.8 % in cities), thirdly, the incidence has its own characteristics depending on the height of residence above sea level (mountains – more than 1000 m, foothills – 500–1000 m, plain – less than 500 m). A comparative assessment of the data on the prevalence of asthma in cities and rural areas revealed the following patterns: in general, adolescents in villages are almost 2 times less likely to suffer from bronchial asthma than in the city (summary figures for 5 years per 1000 population – in rural areas – 0.96, in urban areas – 1.78). Although the increase in the number of adolescents with bronchial asthma was also noted among urban residents (by 53.8 %), but among rural adolescents the increase in 5 years exceeded 4 times and amounted to 228 % (0.57 in 2018 and 1.86 in 2022). The heterogeneity of the incidence of chronic bronchitis by year was noted in all climatic zones. In the mountainous climatic zone, the incidence in 2018 was 14.7 per 1000, in 2019 there was a slight decrease (10.5), and in subsequent years there was a gradual increase and by 2022 it reached 19.3 per 1000 population. There were no large differences in morbidity in the foothill zone, although in 2022 it decreased to 3.2 compared to other years (6.4 in 2018, 7.2 in 2019, 5.3 in 2020 and 7.0 in 2021). The same situation was observed in the lowland zone, although in general, the incidence rate in this climatic zone increased from 5.5 in 2018 to 7.3 in 2022, with insignificant differences in 2019 (8.6) and 2020 (4.4). **Conclusions:** Bronchial asthma is a common disease among adolescents in the Republic of Dagestan and there is its close dependence on both climatic zones and ecosystem factors. When comparing the data on the prevalence of bronchial asthma in urban and rural areas, the following patterns were revealed: in general, adolescents in villages are almost 2 times less likely to suffer from bronchial asthma than in the city. Although the increase in the number of adolescents with AD was also noted among urban residents (by 53.8 %), but among rural adolescents the increase in 5 years exceeded 4 times and amounted to 228 %. Regarding chronic bronchitis, heterogeneity of morbidity by year was noted in all climatic zones. In the mountainous and lowland zones, there was an uneven increase in the incidence of chronic bronchitis over the years, and in the foothill zone there was a downward trend. Such differences in morbidity rates can only be explained by the lack of a unified approach to the nomenclature and diagnosis of chronic bronchitis in various medical institutions of the republic

Keywords: bronchial asthma, chronic bronchitis, adolescents, morbidity

В различных источниках отмечено, что в регионах Российской Федерации среди населения подросткового возраста выявлен рост распространенности бронхиальной астмы. В некоторых регионах заболеваемость бронхиальной астмой достигает 10 %, но в будущем, возможно, что эта цифра достигнет 20 % [1, 2, 3, 4].

Был проведен сравнительный анализ заболеваемости хроническим бронхитом и бронхиальной астмой у детей подросткового возраста за последние 5 лет. Этот анализ показал, что в различных населенных пунктах рост заболеваемости не равномерен. Этот показатель, согласно источникам, может изменяться [3, 5]. Хотя в последнее время уделяется особое внимание изучению распространенности хронического бронхита (ХБ) и бронхиальной астмы (БА) у детей подросткового возраста, именно на территории Северного Кавказа и Дагестана подобные исследования не были проведены. Ниже будут изложены наши исследования по данному вопросу.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить вопрос о заболеваемости ХБ и БА у детей подросткового возраста в зависимости от факторов экосистемы и климатических зон в республике Дагестан по данным отчетности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистические данные по обращаемости и заболеваемости БА и ХБ среди детей подросткового возраста за 5 лет в низменной, горной и предгорной зонах РД по данным Минздрава РД.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность бронхиальной астмы у детей подросткового возраста по данным заболеваемости.

Заболеваемость БА среди детей подросткового возраста, по данным обращаемости, была проанализирована за 5 лет (2018–2022 гг.) (рис. 1).

Во-первых, согласно данным, прирост обращаемости по поводу БА по республике Дагестан у детей подросткового возраста составил 124,4 % (с 0,86 до 1,93 на 1000 население); во-вторых, немалый рост заболеваемости БА наблюдается в сельской местности (228 % против 53,8 % в городах), в-третьих, свои особенности распространенность заболеваемости имеет в зависимости от высоты проживания над уровнем моря (горы – более 1 000 м, предгорье – 500–1 000 м, равнина – менее 500 м) (табл. 1).

В результате сравнительного анализа распространенности БА в городской и сельской местности было выявлено, что в сельской местности дети подросткового возраста почти в 2 раза меньше страдают БА, чем в городской местности (сводные цифры за 5 лет на 1 000 населения – в сельской местности – 0,96, в городской местности – 1,78). Хотя прирост числа больных БА детей подросткового возраста отмечен и среди жителей, городской местности (на 53,8 %), среди детей подросткового возраста, проживающих в сельской местности, прирост за 5 лет увеличился в 4 раза и составил 228 % (0,57 в 2018 г. и 1,86 в 2022 г.).

В предгорной местности выявлен наибольший рост заболеваемости БА, что непосредственно связано с местным климатом.

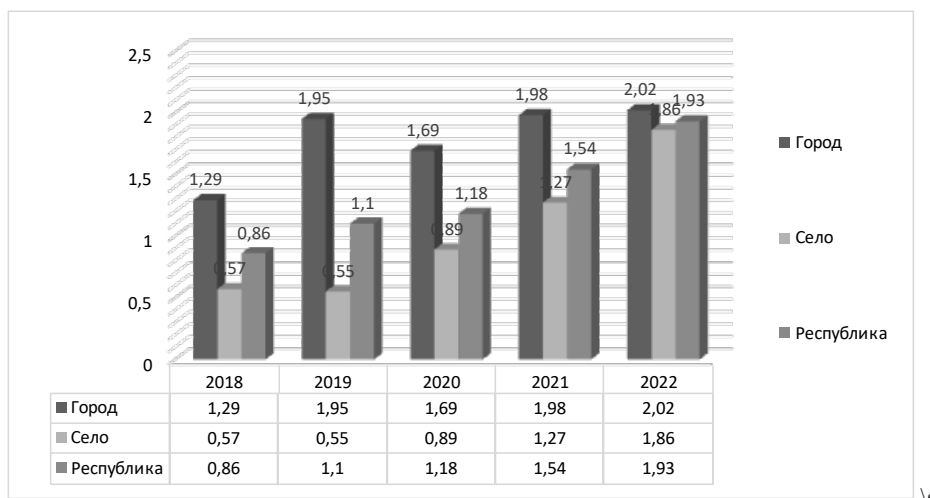


Рис. 1. Динамика заболеваемости БА у детей подросткового возраста Дагестана по годам в городской и сельской местности, по данным обращаемости (на 1000 населения).

Таблица 1

Распространенность БА среди детей подросткового возраста по данным заболеваемости (на 1 000) в зависимости от климатических зон за 5 лет (2018–2022 гг.)

Климатическая зона	Годы				
	2018	2019	2020	2021	2022
Горы	0,68	0,58	0,56	1,04	0,87
Предгорье	0,41	0,33	0,76	1,50	2,10
Равнина	0,69	0,51	1,09	1,30	2,20

По данным на 2018 г. в предгорной местности показатель составлял 0,41 на 1 000 населения, а в 2022 г. он увеличился до 2,1 (увеличение в 5,1 раза). Почти такая же картина наблюдалась в равнинной климатической зоне. В 2018 г. показатель был равен 0,69, а в 2022 г. – 2,2 (увеличился в 3,2 раза).

Как известно, начальные формы БА не всегда выявляют как астму. Часто наблюдаются варианты нетипичного течения БА, и, чтобы выявить истинную картину распространенности, необходимо провести ряд экспедиционных эпидемиологических исследований в популяции.

Данные наших эпидемиологических исследований легли в основу последующих статей.

Распространенность БА, как было нами выявлено, от пола не зависит, что представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распространенность БА среди детей подросткового возраста в зависимости от пола, %

Диагноз	Мальчики	Девочки	p
БА	4,4 ± 0,8	5,6 ± 0,7	>0,05

Заболеваемость БА выявлена между девочками и мальчиками подросткового возраста в одинаковой степени. Независимо от того, что цифры распространенности на таблице у девочек немного выше, статистически достоверно они не отличаются ($p > 0,05$). БА была диагностирована у девочек в 5,6 % случаев, а у мальчиков – в 4,4 %. Исследование данных, проводимое по обращаемости за медицинской помощью по вопросу хронического бронхита у детей подросткового возраста в течение 5 лет, показывает выявление неравномерного роста заболеваемости по городам и селам.

Таблица 3

Динамика заболеваемости ХБ в городах и сельской местности за 5 лет на 1 000 населения (2018–2022 г.)

Местность	Год				
	2018	2019	2020	2021	2022
Город	4,4	4,7	4,1	3,5	3,4
Село	6,9	7,8	7,6	10,0	10,3
Республика	5,4	6,6	6,3	7,5	7,3

Согласно данным из табл. 3, в городах заболеваемость детей подросткового возраста ХБ имеет некоторую склонность к снижению. Причиной этого, по нашему мнению, является улучшение качества диагностики в пользу БА. В 2018 г. заболеваемость ХБ на 1000 населения составила 4,4, тогда как в 2022 г. этот показатель был равен 3,4. Вместе с этим, отмечен значительный рост заболеваемости ХБ в сельской местности. В данной климатической зоне показатель заболеваемости за 5 лет увеличился в 1,5 раза (с 6,9 в 2018 г. до 10,3 – в 2022 г.). В Республике Дагестан по всем регионам также наблюдается существенный рост

заболеваемости ХБ. Это связано с увеличением числа больных в сельской местности.

Заболеваемость ХБ по климатическим зонам (горы, предгорье, низменность) также имела свои особенности, что представлено на рис. 2.

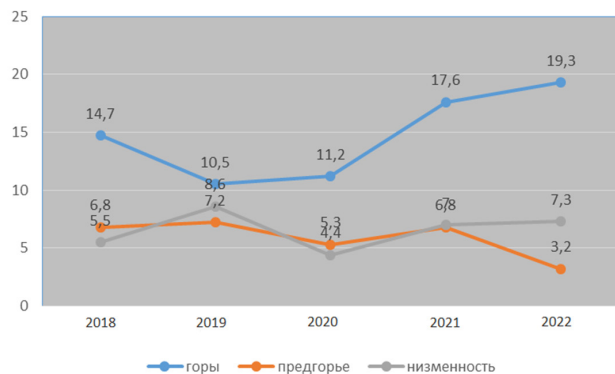


Рис. 2. Динамика заболеваемости ХБ в Республике Дагестан у детей подросткового возраста за последние 5 лет по климатическим зонам (на 1 000 человек)

Разнообразие заболеваемости по годам наблюдается по всем климатическим зонам. В 2018 г. в горной местности заболеваемость составила 14,7 на 1000 населения, в 2019 г. признается некоторое снижение (10,5), а в последующие годы отмечается постепенное повышение роста, и к 2022 г. он достиг 19,3 на 1 000 населения.

Существенных различий заболеваемости в предгорной зоне не установлено. В 2022 г. она снизилась до 3,2 по сравнению с другими годами (6,4 в 2018 г., 7,2 – в 2019 г., 5,3 – в 2020 г. и 7,0 – в 2021 г.). В низменной климатической зоне отмечается рост заболеваемости с 5,5 в 2018 г. до 7,3 – в 2022 г., с незначительными различиями в 2019 (8,6) и 2020 (4,4) г.

Такие различия в показателях заболеваемости можно объяснить лишь отсутствием единого подхода к номенклатуре и диагностике ХБ в различных лечебных учреждениях республики. Так, в одном из горных районов РД (Гумбетовский) впервые зарегистрировано больных ХБ в 2018 г. 40 человек (62,31 на 1000), тогда как в другом районе с такими же климатическими характеристиками и хозяйственной деятельностью населения зарегистрировано всего 4 больных (1,68 на 1 000 населения).

Принимая к сведению представленные, не совсем однозначные, данные заболеваемости ХБ среди подростков и зная, что истинные цифры распространенности ХБ значительно выше, чем по отчетным данным, мы предприняли эпидемиологические исследования, которые отражены в наших последующих статьях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из распространенных заболеваний у детей подросткового возраста в Дагестане является бронхиальная астма. Наблюдается устремленность к ежегодному

приросту ее частоты и тесная зависимость, как от факторов экосистемы, так и от климатических зон [6, 7].

При проведении сравнительной оценки данных распространенности БА в городской и сельской местности выявлены следующие закономерности: в целом в сельской местности почти в 2 раза реже подростки страдают БА, чем в городе (сводные цифры за 5 лет на 1 000 населения – в сельской местности – 0,96, в городской местности – 1,78). Однако прирост числа больных БА подростков отмечен и среди жителей городов (на 53,8 %), но среди сельских подростков прирост за 5 лет превысил в 4 раза и составил 228 % (0,57 в 2018 г. и 1,86 в 2022 г.).

С одинаковой частотой БА наблюдалась как у девочек, так и у мальчиков. Несмотря на то, что цифры распространенности БА у девочек также были несколько выше, но они статистически достоверно не отличались ($p > 0,05$). БА диагностирована у девочек в 5,6 % случаев, а у мальчиков – в 4,4 % [8].

Сравнительный анализ обращаемости за медицинской помощью по поводу ХБ у подростков в течение 5 лет показал неравномерный рост заболеваемости по городам и селам.

Заболеваемость подростков по поводу ХБ в городах имеет некоторую направленность к снижению (2018 г. – 4,4, 2019 г. – 3,4), в то же время отмечен значительный ежегодный рост заболеваемости ХБ в сельской местности (с 6,9 в 2018 г. до 10,3 в 2022 г.).

По всем климатическим зонам отмечена неоднородность заболеваемости ХБ по годам. В городской местности и низменной отмечался неравномерный рост заболеваемости ХБ по годам, а в предгорной зоне имела тенденция к снижению. Данные различия в показателях заболеваемости можно объяснить лишь отсутствием единого подхода к номенклатуре и диагностике ХБ в различных лечебных учреждениях Республики Дагестан.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аллергология и иммунология. 3-е изд., испр. и доп. М.: Союз педиатров России, 2011. 256 с.
2. Батожагаралова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у подростков в сельской местности Забайкальского края: динамика распространенности и гендерные различия. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;(2):66–68.
3. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(4):60–72.
4. Валеев В.В., Мингазова Э.Н., Канчукоев З.И. и др. Бронхит в детских популяциях различных стран, факторы риска. *Менеджер здравоохранения*. 2023;1:70–79. doi: 10.21045/1811-0185-2023-1-70-79.
5. Игнатова Г.Л., Захарова И.А. Прогнозирование хронического бронхита и бронхиальной астмы у лиц молодого возраста: методические рекомендации. Челябинск, 2016. 8 с.

6. Махмудова Б.Ш., Алимова Г.М. Бронхит у детей и меры борьбы с ним. *Экономика и социум*. 2022;10-2(101):424–427.

7. Силевверстова Е.Н., Башкина О.А., Стройкова Т.Р. и др. Клинико-диагностическое и прогностическое значение гена ИЛ-4 при рецидивирующем течении синдрома бронхиальной обструкции у детей. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(2):59–66. doi: 10.17021/2019.14.2.59.66.

8. Полухина И.В., Глушакова В.Д., Глушакова И.А. Особенности течения хронического бронхита у детей и подростков. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2022:90. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-hronicheskogo-bronhita-u-detey-i-podrostkov/viewer>.

REFERENCES

1. Allergology and immunology. 3rd ed., ispr. and add. Moscow, Union of Pediatricians of Russia, 2011. 256 p. (In Russ.).

2. Batozhargalova B.C., Mizernitsky Y.L. Bronchial asthma in adolescents in rural areas of the Trans-Baikal Territory: dynamics of prevalence and gender differences. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2011;2:66–68. (In Russ.).

3. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A. et al. Childhood asthma: key principles of achieving

control at the present stage. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):60–72. (In Russ.).

4. Valeev V.V., Mingazova E.N., Kanchukov Z.I. et al. Bronchitis in children's populations of different countries, risk factors. *Manager zdravooohranenia*. 2023;1:70–79. (In Russ.) doi: 10.21045/1811-0185-2023-1-70-79.

5. Ignatova G. L., Zakharova I.A. Prognosis of chronic bronchitis and bronchial asthma in young people: methodological recommendations. Chelyabinsk, 2016. 8 p. (In Russ.).

6. Maxmudova B.Sh., Alimova G.M. Bronchitis in children and its countermeasures. *Ekonomika i sotsium = Economics and Society*. 2022;10-2(101):424–427. (In Russ.).

7. Seliverstova E.N., Sergienko D.F., Bashkina O.A. et al. Clinical, diagnostic and prognostic value of the il-4 gene in recurrent wheezing in children. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2019;14(2):59–66. (In Russ.) doi: 10.17021/2019.14.2.59.66.

8. Polukhina I.V., Glushakova V.D., Glushakova I.A. Features of the course of chronic bronchitis in children and adolescents. *Vestnik meditsinskogo instituta "Reaviz": rehabilitatsiya, vrach i zdorov'e = Bulletin of the Medical Institute "Reaviz" (rehabilitation, doctor and health)*. 2022:90. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-hronicheskogo-bronhita-u-detey-i-podrostkov/viewer>.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Ш.А. Апашева – кандидат медицинских наук, доцент, Дагестанский государственный медицинский университет, Республика Дагестан, Махачкала, Россия; ✉ shuanadoctor@mail.ru

С.Ш. Ахмедханов – доктор медицинских наук, профессор, Дагестанский государственный медицинский университет, Республика Дагестан, Махачкала, Россия; saip@mail.ru

А.А. Мусхаджиев – кандидат медицинских наук, доцент, Дагестанский государственный медицинский университет, Республика Дагестан, Махачкала, Россия; alimhan20@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.06.2024; одобрена после рецензирования 06.05.2024; принята к публикации 06.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Sh.A. Apasheva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Dagestan State Medical University, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; ✉ shuanadoctor@mail.ru

S.S. Akhmedkhanov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Dagestan State Medical University, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; saip@mail.ru

A.A. Muskhadzhiyev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Dagestan State Medical University, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; alimhan20@mail.ru

The article was submitted 16.06.2024; approved after reviewing 06.05.2024; accepted for publication 06.06.2024.

Исходы родов у беременных с гестационным сахарным диабетом

Ксения Олеговна Заболотнева ✉, Николай Александрович Жаркин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. С позиции современного акушерства гестационный сахарный диабет (ГСД) рассматривается как эпидемия XXI века. Он может осложнить течение беременности на любой неделе гестации. **Цель:** определение влияния гестационного срока возникновения ГСД на исходы родов у беременных. **Материалы и методы:** в ходе исследования был проведен ретроспективный анализ 362 индивидуальных карт беременных и родильниц. **Результаты:** более раннее возникновение ГСД достоверно чаще ассоциируется с развитием симфизита у матери, с задержкой развития плода и необходимостью применять инсулинотерапию для коррекции гипергликемии. **Выводы:** вне зависимости от срока возникновения ГСД беременные составляют группу риска по акушерским и перинатальным осложнениям.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, исходы родов, инсулинотерапия, крупный плод, гипергликемия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-106-109>

Birth outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus

Ksenia O. Zabolotneva ✉, Nikolai A. Zharkin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. From the perspective of modern obstetrics, gestational diabetes mellitus (GDM) is considered an epidemic of the 21st century. It can complicate the course of pregnancy at any week of gestation. The **purpose** of the work was to determine the influence of the gestational age of GDM onset on birth outcomes in pregnant women. **Materials and methods:** During the study, a retrospective analysis of 362 individual records of pregnant and postpartum women was carried out. **Results:** Earlier onset of GDM is significantly more often associated with the development of symphysisitis in the mother, with fetal growth retardation and the need to use insulin therapy to correct hyperglycemia. **Conclusions:** Regardless of the period of onset of GDM, pregnant women constitute a risk group for obstetric and perinatal complications.

Keywords: gestational diabetes mellitus, birth outcomes, insulin therapy, large fetus, hyperglycemia

По данным международной диабетической федерации, за 2021 год 21,1 миллиона беременных женщин (16,7 %) имели различные формы гипергликемии, из них 80,3 % составили женщины с гестационным сахарным диабетом [1, 2]. Неконтролируемая гипергликемия во время беременности приводит к акушерским и неонатальным осложнениям, к развитию ожирения, сахарного диабета 2-го типа и патологии сердечно-сосудистой системы как у матери, так и у потомства [3]. К сожалению, на настоящий момент акушеры и эндокринологи ограничены в средствах лечения и профилактики ГСД. Им доступны лишь модификация образа жизни, диетотерапия с ограничением легко усваиваемых углеводов, дозированная аэробная физическая активность, а также инсулинотерапия, назначаемая при неэффективности вышеперечисленных методов. Поиск безопасных, эффективных и простых в применении методов профилактики и лечения ГСД является актуальным направлением, для разработки которых требуется

глубокое понимание патофизиологии данного заболевания и анализ исходов беременности и родов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение влияния гестационного срока возникновения ГСД на исходы родов у беременных.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ 362 индивидуальных карт беременных и родильниц, состоявших на диспансерном учете в ГУЗ «КРД № 2», женская консультация Дзержинского района г. Волгограда в 2022, 2023 гг. Критериями включения в исследование были наличие подтвержденного ГСД, осуществление самоконтроля гликемии. Все беременные были разделены на три группы в зависимости от срока возникновения и выявления ГСД. Первую группу ($n = 147$) составили беременные с ГСД, развившемся в 1-м триместре, вторую группу ($n = 119$) – беременные с ГСД, развившемся во 2-м триместре,

третью группу ($n = 96$) – беременные с ГСД, развившемся в 3-м триместре. Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных компьютерных программ Microsoft Excel, статистическую проверку результатов – с помощью t- критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из факторов риска развития ГСД является возраст женщины старше 35 лет [4, 5, 6]. В исследовании средний возраст беременных в первой группе составил ($30,8 \pm 5,5$) года, во второй – ($30,5 \pm 5,6$) года, в третьей – ($29,8 \pm 5,5$) года, что

является статистически не достоверным ($p = 1,972$). Патологическая прибавка массы тела за беременность усугубляет состояние имеющейся физиологической инсулинорезистентности у беременной и может спровоцировать манифестацию ГСД [4, 5, 6]. Прибавка массы тела у беременных в первой группе составила ($9,6 \pm 4,4$) кг, во второй – ($10,6 \pm 4,1$), в третьей – ($11,2 \pm 4,2$) кг, что является статистически незначимым ($p = 1,972$). Избыточный вес и ожирение – это традиционные факторы риска развития ГСД [4, 5, 6]. Беременные с избытком массы тела и ожирением в первой группе составили 49,7 %, во второй – 44,5 %, в третьей – 44,8 % (см. рис. 1).

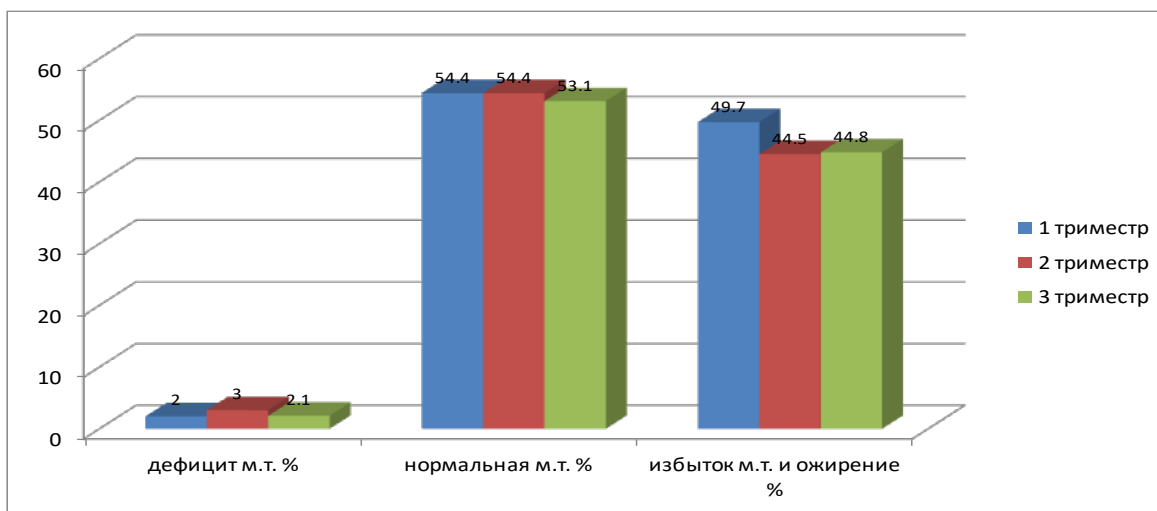


Рис. 1. ИМТ беременных с ГСД

Осложнения ГСД затрагивают физическое и психическое здоровье женщины. Наличие ГСД связывают с развитием депрессии во время беременности [7]. Риск преждевременных родов, преэклампсии, оперативного родоразрешения существенно возрастает. Каждые две из трех женщин с ГСД в анамнезе будут иметь сахар-

ный диабет 2-го типа в будущем, а риск сердечно-сосудистых заболеваний у них возрастает более чем на 60 % [8]. Осложнения беременности у беременных с ГСД представлены в табл. 1. Частота возникновения данных осложнений в анализируемых группах является статистически не значимым ($p > 0,05$).

Таблица 1

Осложнения беременности у беременных с ГСД

Осложнения беременности	Первая группа ($n = 147$)		Вторая группа ($n = 147$)		Третья группа ($n = 147$)	
	количество	%	количество	%	количество	%
Отеки, вызванные беременностью	56	38	33	27,7	30	31,3
Умеренная преэклампсия	6	4,1	5	4,2	1	1,04
Тяжелая преэклампсия	2	1,36	1	0,84	0	0

Инсулинотерапия в первой группе потребовалась 9,5 % беременных, во второй – 5 %, в третьей – 1 %. При выявлении ГСД в 1-м триместре статистически достоверно чаще коррекция гипергликемии проводилась с помощью инсулинотерапии ($p < 0,05$).

Исходы родов у беременных с ГСД в группах представлены в табл. 2. При выявлении ГСД в 1-м триместре

статистически достоверно чаще развивался симфизит ($p < 0,05$). В первой группе беременность преждевременными родами завершилась у 4,8 % женщин, во второй – у 5,9 %, в третьей – у 3 %, что является статистически не значимым явлением ($p > 0,05$).

Наиболее частыми осложнениями ГСД для плода являются многоводие, макросомия, дистресс

плода, задержка развития плода [9, 10]. Усиление трансплацентарного перемещения глюкозы, аминокислот и жирных кислот стимулирует эндогенную выработку плодом инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, что приводит к макросомии. Макросомия, выступая фактором риска дистоции плечиков, приводит к возрастанию частоты оперативного родоразрешения [9, 10]. Также, после рождения дети находятся в группе риска развития гипогликемии, что, вероятно,

связано с зависимостью от гипергликемии матери. Гипогликемия способствует повреждению головного мозга. Впоследствии у таких детей почти в два раза выше риск развития ювенильного ожирения, а нарушение толерантности к глюкозе может быть обнаружено уже в возрасте пяти лет. Имеются также данные о том, что на фоне ГСД отмечается увеличение риска мертворождения. Исходы беременности и родов для плода у беременных с ГСД представлены в табл. 3.

Таблица 2

Исходы родов у беременных с ГСД

Осложнения беременности	Первая группа (n = 147)		Вторая группа (n = 119)		Третья группа (n = 96)	
	количество	%	количество	%	количество	%
Преждевременный разрыв плодных оболочек	18	12,2	15	12,6	15	15,6
Аномалии сократительной деятельности матки	10	6,8	14	11,7	10	10,5
Симфизит	4	2,7*	0	0	0	0
Родовой травматизм	6	4,1	5	4,2	6	6,2
Кесарево сечение	55	37,4	44	37	36	37,5

* p < 0,05

Таблица 3

Исходы беременности и родов для плода у беременных с ГСД

Осложнения беременности	Первая группа (n = 147)		Вторая группа (n = 119)		Третья группа (n = 96)	
	количество	%	количество	%	количество	%
Многоводие	14	9,5	13	10,9	9	9,4
Макросомия	15	10,2	12	10,1	15	15,6
Дистресс	6	4,1	3	2,5	2	2,1
Задержка развития	7	4,8*	0	0	0	0

* p < 0,05.

При выявлении ГСД в 1-м триместре статистически достоверно чаще у плода отмечалась задержка развития (p < 0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные данные, можно сделать следующие выводы. Чем раньше развивается ГСД, тем чаще приходится прибегать к коррекции гипергликемии с помощью инсулинотерапии. Чем раньше возникает и диагностируется ГСД, тем чаще встречается развитие симфизита у матери, а у плода возникает задержка развития. Вне зависимости от срока возникновения ГСД беременные требуют внимательного динамического наблюдения со стороны акушера-гинеколога, эндокринолога.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed.; IDF: Brussels, Belgium, 2021. URL: <https://diabetesatlas.org>.

2. Lowe W.L. Jr., Scholtens D.M., Kuang A. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):381–392. doi: 10.2337/dc18-2021.

3. Durnwald C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. *Semin Perinatol*. 2015;39(4):254–258. doi: 10.1053/j.semperi.2015.05.002.

4. Zhang C., Tobias D.K., Chavarro J.E. et al. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;30:349:g5450. doi: 10.1136/bmj.g5450.

5. Anghelbem-Oliveira M.I., Martins B.R., Alberton D. et al. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPARγ, and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. *Arch Endocrinol*. 2017;61(3):238–248. doi: 10.1590/2359-3997000000258.

6. Byrn M., Penckofer S. The relationship between gestational diabetes and antenatal depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2015;44(2):246–255. doi: 10.1111/1552-6909.12554.

7. Shostrom D.C.V., Sun Y., Oleson J.J. et al. History of gestational diabetes mellitus in relation to cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in US women. *Front Endocrinol.* 2017;26:8:144. doi: 10.3389/fendo.2017.00144.

8. Gascho C.L.L., Leandro D.M.K., Ribeiro E. et al. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(2):60–65. doi: 10.1055/s-0037-1598644.

9. Scifres C.M., Feghali M., Dumont T. et al. Large-for-gestational-age ultrasound diagnosis and risk for cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):978–986. doi: 10.1097/AOG.0000000000001097.

10. Tam W.H., Ma R.C.W., Ozaki R. et al. In utero exposure to maternal hyperglycemia increases childhood cardiometabolic risk in offspring. *Diabetes Care.* 2017;40(5):679–686. doi: 10.2337/dc16-2397.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Ксения Олеговна Заболотнева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ kselofon@yandex.ru

Николай Александрович Жаркин – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; zharkin55@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.05.2024; одобрена после рецензирования 03.06.2024; принята к публикации 06.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Ksenia O. Zabolotneva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ kselofon@yandex.ru

Nikolay A. Zharkin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; zharkin55@mail.ru

The article was submitted 13.05.2024; approved after reviewing 03.06.2024; accepted for publication 06.06.2024.

Оценка качества жизни беременных женщин с болью в области лобка и нижней части спины при использовании кинезиотейпирования

Александр Александрович Воробьев, Марина Сергеевна Селихова,
Марина Сергеевна Яковенко ✉

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Физиологически обусловленные изменения в опорно-двигательном аппарате во время беременности часто ведут к развитию болевого синдрома в области лобка и нижней части спины, которые в свою очередь ведут к снижению уровня качества жизни. **Материалы и методы.** Оценка эффективности кинезиотейпирования при симфизиопатии и дорсопатии во время беременности относительно уровня качества жизни с помощью валидизированного опросника SF-36 «Оценка качества жизни», Освестровского опросника нарушения жизнедеятельности при боли в нижней части спины и опросника Роланда – Морриса «Боль в нижней части спины и нарушение жизнедеятельности». **Результаты.** В обеих группах (контроль и наблюдение) отмечается снижение уровня отдельных компонентов качества жизни, при этом «Физический компонент» имеет статистически значимые различия между группами, исключая «Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием». При оценке Психологического компонента статистических различий между группами выявлено не было, исключая шкалу Жизненная активность. По результатам статистического анализа, проведенного на основании данных опросника Освестри, также уровень качества жизни в группе 2 был достоверно выше, чем в группе 1. По данным опросника Роланда – Морриса было выявлено, что несмотря на более высокий уровень качества жизни группы 2, подтвержденном в нашем исследовании, нарушения жизнедеятельности в обеих группах все равно определяются как выраженные. Также были определены наиболее часто встречающиеся жалобы, снижающие качество жизни у беременных с болью в области лона и нижней части спины. **Выводы.** Так как качество жизни является интегральным показателем большинства аспектов жизнедеятельности, можно считать этот показатель наиболее удачным для оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: беременность, физиологические изменения, качество жизни, кинезиотейпирование, симфизиопатия, боль в нижней части спины

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-110-115>

Assessment of the quality of life of pregnant women with pubic and lower back pain when using kinesiotaping

Alexander A. Vorobyov, Marina S. Selikhova, Marina S. Yakovenko ✉

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Physiologically determined changes in the musculoskeletal system during pregnancy lead to the development of pain syndrome in the pubic area and lower back, which in turn lead to a decrease in the quality of life. **Materials and methods:** Evaluation of the effectiveness of kinesiotaping in symphysiopathy and dorsopathy during pregnancy with respect to the level of quality of life using the validated SF-36 questionnaire "Quality of Life Assessment", the Oswestry questionnaire of disability in lower back pain and the Roland – Morris questionnaire "Lower Back pain and disability". **Results:** In both groups (control and observation), there is a decrease in the level of individual components of quality of life, while the "Physical component" has statistically significant differences between the groups, excluding "Role functioning due to physical condition", which shows a higher level of quality of life in group 2. When assessing the Psychological component, statistical differences between the groups were not revealed it was. According to the results of statistical analysis conducted on the basis of the Oswestry questionnaire, the level of quality of life in group 2 was also significantly higher than in group 1. According to the Roland-Morris questionnaire, it was revealed that despite the higher level of quality of life in group 2, confirmed in our study, disorders in both groups they are still defined as expressed. The most common complaints that reduce the quality of life in pregnant women with pain in the womb and lower back were also identified. **Conclusions:** Since the quality of life is an integral indicator of most aspects of life, this indicator can be considered the most successful for evaluating the effectiveness of treatment.

Keywords: pregnancy, physiological changes, quality of life, kinesiotepepsy, symphysiopathy, lower back pain

В современном мире беременные женщины все чаще уходят в отпуск по уходу за ребенком на более позднем сроке гестации, некоторые предпочитают и во-

все оставаться на рабочем месте до самых родов. Вместе с этим растет запрос беременных на сохранение прежнего уровня качества жизни и достаточной мобильности.

Одна из основных причин снижения качества жизни беременных женщин – физиологически обусловленные изменения в опорно-двигательном аппарате, которые приводят к болевому синдрому. В частности, наиболее встречаемыми жалобами среди беременных женщин, согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» [1], является боль в нижней части спины – 36–61 % и боль в области лобка от 0,03 до 3,0 %. Однако в мировой литературе существуют данные, которые говорят о более частой встречаемости данного состояния. По данным Jain S. и соавт. (2011) [2], боли в области симфиза выявляются у 22–37,5 % беременных, при этом у 5 % они носят выраженный характер. По данным ряда исследователей, большой разброс частоты встречаемости дорсопатии и симфизиопатии может зависеть от клинической настороженности лечащих врачей, а также настороженности самих женщин, повышаясь при пристальном внимании к проблеме, и, наоборот, понижаясь, если боль и диастаз симфиза после родов воспринимаются как норма беременности [3].

Особенностью лечения женщин во время беременности является существенное ограничение лекарственных препаратов в связи с возможным тератогенным влиянием. Между тем, наличие болевого синдрома в течение длительного времени значимо нарушает качество жизни беременной женщины.

Качество жизни (КЖ) – это характеристика совокупности физического, психологического, эмоционального и социального благополучия, основанная на субъективном восприятии. Под медицинскими аспектами качества жизни понимают влияние на повседневную жизнедеятельность самого патологического состояния, вызванных им ограничений функциональной способности, а также лечения. Качество жизни может рассматриваться как важный самостоятельный показатель состояния беременной женщины, а его динамика может служить показателем для оценки эффективности лечения.

Кинезиотейпирование – современный неинвазивный метод коррекции нарушений в опорно-двигательном аппарате, не имеющий противопоказаний при беременности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность кинезиотейпирования при симфизиопатии и дорсопатии во время беременности путем изучения уровня качества жизни с помощью валидизированного опросника SF-36 «Оценка качества жизни», Освестровского опросника нарушения жизнедеятельности при боли в нижней части спины и опросника Роланда – Морриса «Боль в нижней части спины и нарушение жизнедеятельности».

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было проведено на базах женской консультации, Клинического родильного дома № 2, женской консультации № 6 города Волгограда, женской консультации г. Михайловка и женской консультации г. Палласовка Волгоградской области с сентября 2020 по февраль 2023 года. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, каждый участник подписал информированное согласие пациента.

Настоящее исследование – краткосрочное, проспективное, рандомизированное, контролируемое. В исследование включались беременные пациентки в сроках беременности 22–40 недель с жалобами на боль в области симфиза и нижней части спины, по визуальной аналоговой шкале боли – от 7 до 10 баллов до момента начала исследования.

Все пациенты были рандомно поделены на две группы: группа 1 (контрольная) получала лечение в виде физиотерапии, ношения бандажа, приема парацетомола или не получала никакой коррекции состояния. Пациентки группы 2 (наблюдения) получали лечение методом кинезиотейпирования.

Оценка качества жизни проводилась с помощью:

1. Валидизированного опросника FS-36, который позволяет оценить субъективную удовлетворенность пациентки своим физическим и психическим состоянием, социальной активностью. Опросник делится на два блока:

- физический компонент здоровья (4 шкалы): физическое функционирование (Physical Functioning), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning), интенсивность боли (Bodilypain), общее состояние здоровья (General Health);

- психологический компонент здоровья (4 шкалы): психическое здоровье (MentalHealth), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RoleEmotional), социальное функционирование (SocialFunctioning), жизненная активность (Vitality);

- общая оценка качества жизни (ООКЖ).

Результаты были представлены в баллах по 8 шкалам, показатели варьировали от 0 до 100. Определялся высокий уровень КЖ – 80 баллов и выше, средний уровень – 59–79 баллов и низкий уровень КЖ – ниже 59 баллов

2. Опросника Роланда – Морриса «Боль в нижней части спины и нарушение жизнедеятельности», включающего в себя 18 вопросов, описывающих ограничения жизнедеятельности в связи с болью в нижней части спины, нарушения жизнедеятельности считаются выраженными, если отмечено более 7 пунктов.

3. Освестровского опросника нарушения жизнедеятельности при боли в нижней части спины. При интерпретации результатов общее количество баллов, переведенное в процентное соотношение оценивается следующим образом: от 0–20 % – минимальное

нарушение, 21–40 % – умеренные нарушения, 41–60 % – тяжелое нарушение, 61–80 % – крайне тяжелое, 81–100 % – такие пациенты либо прикованы к постели, либо аггравируют свои симптомы.

Критерии включения: подписанное информированное согласие, срок гестации от 22 до 40 недель, жалобы на боль в области лона и в нижней части спины.

Критерии исключения: наличие сопутствующих ортопедических, ревматологических заболеваний, травм.

Статистический анализ. Данные, распределение которых не соответствует нормальному, анализировались помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни для оценки различий между двумя не-

зависимыми выборками, статистический анализ проводился с помощью программы SPSS for Windows 27.0

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически значимая разница была выявлена по показателям составляющих шкал Физического компонента: «Физическое функционирование», «Интенсивность боли», «Общее здоровье», при статистическом анализе шкалы «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» – статистически значимой разницы выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Разница показателей по группам сравнения

Показатели		Группа 1 (контроля)	Группа 2 (наблюдения)	P
Физический компонент	Физическое функционирование	28,24 ± 8,10	44,44 ± 9,10	<0,001
	Ролевое функционирование (физиологическое состояние)	36,27 ± 12,02	35,71 ± 13,94	0,884
	Интенсивность боли	28,02 ± 6,93	44,60 ± 9,42	<0,001
	Общее здоровье	25,81 ± 1,98	47,09 ± 2,49	0,003
Психологический компонент	Жизненная активность	24,16 ± 5,11	48,88 ± 6,29	<0,001
	Социальное функционирование	39,32 ± 17,66	32,38 ± 17,70	0,146
	Ролевое функционирование (эмоциональное состояние)	36,81 ± 21,92	35,12 ± 19,50	0,692
	Ментальное здоровье	38,38 ± 5,70	33,41 ± 4,05	0,298

Статистически значимой разницы между сравниваемыми группами при анализе составляющих шкал Психологического компонента качества жизни: Социальное функционирование, Ролевое социальное функционирование (эмоциональное состояние), Ментальное здоровье – не выявлено. Однако в одной из 4 составляющих его шкал – «Жизненная активность» – предлагающей оценить свой уровень активности, бодрости и одновременно усталости и измученности – группа 2 показала наиболее высокий результат, имеющий статистическую значимость при сравнительном анализе с группой контроля.

По результатам статистического анализа, проведенного на основании данных опросника Освестри, выявлена статистически значимая разница между группой 1 (контрольная) и группой 2 (наблюдения) $p < 0,001$ по уровню качества жизни при боли в спине. Данные анализа представлены на графике (рис.).

Также стоит отметить, что в группе 1 – 16 участниц (43 %) относятся к группе «тяжелые нарушения» и 21 участница (57 %) – в группе «крайне тяжелые нарушения», тогда как в группе 2 – 27 участниц (79 %) – к группе «тяжелые нарушения» и всего 7 участниц (21 %) – к группе «крайне тяжелые нарушения».

Согласно результатам опросника Роланда – Морриса, все участники группы 1 и группы 2 набрали более 7 баллов, что означает выраженные нарушения жизнедеятельности (табл. 2).

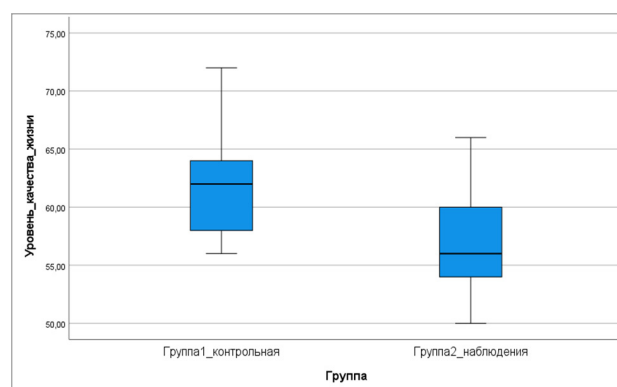


Рис. Уровень качества жизни в группе 1 и группе 2. Оценка по опроснику Освестри

Во время беременности происходит ряд физиологически обусловленных анатомических изменений, ведущих к развитию болевого синдрома и появлению жалоб, связанных с нарушением привычного образа жизни и снижения ее качества. Решение данной

проблемы затруднено из-за малой эффективности таких традиционных методов, как физиотерапия и лечебная физкультура, и ограничения применяемых

медикаментозных методов лечения опорно-двигательного аппарата по причине их тератогенного эффекта.

Таблица 2

Наиболее часто встречаемые жалобы в группах, согласно опроснику Роланда – Морриса

Жалоба	Группа 1, %	Группа 2, %
Я часто меняю положение для того, чтобы моей спине было удобно	71	68
Из-за моей спины я больше не выполняю по дому ничего из того, что делала раньше	64	67
Из-за моей спины я могу стоять только непродолжительное время	64	58
Я хуже сплю на спине	82	74
Из-за боли в спине мне сложно надевать носки, обувь	62	54
Из-за моей спины я прошу людей делать за меня вещи	78	62
Из-за моей спины я стараюсь не наклоняться или становиться при этом на колени	56	52
Из-за моей спины я должен держаться за что-либо, когда встаю с кресла	48	56

На данный момент количество исследований по эффективности кинезиотейпирования во время беременности ограничено. Так, в работе Kalinowski [4] метод кинезиотейпирования сравнивался с плацебо в лечении боли в нижней части спины у беременных, где метод кинезиотейпирования показал статистически значимое снижение уровня боли в сравнении с плацебо. В работе Kaplan [5] сравнительный анализ двух групп, одна из которых получала в качестве лечения только парацетомол, вторая группа – получала лечение и парацетамолом и методом кинезиотейпирования одновременно. По результатам данного исследования, в группе, получающей дополнительное лечение методом кинезиотейпирования, уровень выраженности боли был меньшим, что подтверждено статистически значимыми различиями в сравниваемых группах. В работе Воробьева А.А. и соавт. [6] метод кинезиотейпирования показал статистически значимое различие между группами, получающими лечение методом кинезиотейпирования и физиолечения при болях в области лона во время беременности.

На данный момент изучение качества жизни при патологических состояниях набирает популярность, но все также остается недостаточным. Так, в работе И.В. Золотых исследовалось качество жизни у беременных в III триместре при физиологически протекающей беременности [7], а в работе Н.Е. Комлевой «Качество жизни у пациентов с болью в спине» показано значительное ухудшение качества жизни по физическим и психологическим составляющим у пациентов с болью в спине, которое ограничивает их повседневную активность [8]. Наше исследование подтверждает эффективность кинезиотейпирования, как и в указанных выше работах, и со стороны уменьшения интенсивности

боли, и по совокупности показателей, включенных в критерии оценки качества жизни. Недостатком исследования могут являться малая выборка и неоднородность участников внутри группы по паритету и экстрагенитальным заболеваниям, что не учитывалось при отборе участников и диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования, как в группе 1 (контрольная) – получающей лечение в виде физиотерапии, ношения бандажа, применения парацетамола или не получающей никакой коррекции состояния, так и в группе 2 (наблюдения) – получающей лечение методом кинезиотейпирования, наблюдается снижение уровня отдельных компонентов КЖ, при этом «Физический компонент» имеет статистически значимые различия между группами, исключая «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», который показывает более высокий уровень качества жизни у группы 2.

При оценке Психологического компонента статистических различий между группами выявлено не было.

По результатам статистического анализа, проведенного на основании данных опросника Освестри, также уровень качества жизни в группе 2 был достоверно выше, чем в группе контроля.

По данным опросника Роланда – Морриса было выявлено, что, несмотря на более высокий уровень качества жизни группы 2, подтвержденном в нашем исследовании, нарушения жизнедеятельности в обеих группах все равно определяются как выраженные. Также были определены наиболее часто встречающиеся жалобы, снижающие качество жизни у беременных с болью в области лона и нижней части спины.

Качество жизни является интегральным показателем большинства аспектов жизнедеятельности, в том числе и при физиологически протекающей беременности. Кинезиотейпирование является эффективным и безопасным методом купирования длительного болевого синдрома при беременности, нарушающего качество жизни беременной женщины, и является перспективным при дорсопатии и симфизиопатии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Нормальная беременность. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2019.
2. Jain S., Eedarapalli P., Jamjute P., Sawdy R. Symphysis pubis dysfunction: a practical approach to management. *Obstet Gynaecolog.* 2011;24(3):153–158. doi: 10.1576/toag.8.3.153.27250.
3. Емельянова Д.И. Клинико-анамнестические особенности женщин с диагнозом симфизиопатии при беременности в III триместре с позиции определения плотности костной ткани. *Вятский медицинский вестник.* 2015;4:12–15.
4. Kalinowski P. Krawulska A. Kinesio Taping vs Placebo in Reducing Pregnancy Related Low Back Pain: A Cross-Over Study. *Medical science.* 2017;23:6114–6120.
5. Kaplan S., Alpayci M., Karaman E. et al. Short-term effects of kinesio taping in women with pregnancy-related low back pain: a randomized controlled clinical trial. *Med Sci Monit.* 2016;22:1297–12301. doi: 10.12659/msm.898353.
6. Воробьев А.А., Селихова М.С., Яковенко М.С. Первый опыт применения кинезиотейпирования в лечении симфизиопатии у женщин во второй половине беременности. *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов.* Екатеринбург, 17–18 мая 2022 г. Екатеринбург: УГМУ, 2022. С. 282–287.
7. Золотых И.В., Налобина А.Н., Желиостова Л.В. Исследование качества жизни у женщин в III триместре физиологически протекающей беременности. *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2015;2(61):28–33.
8. Комлева Н.Е., Спирин В.Ф. Качество жизни у пациентов с болью в спине. *Бюллетень Восточно-Сибирского*

научного центра сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013;3(91):19–22.

REFERENCES

1. Normal pregnancy'. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. (In Russ.).
2. Jain S., Eedarapalli P., Jamjute P., Sawdy R. Symphysis pubis dysfunction: a practical approach to management. *Obstet Gynaecolog.* 2011;24(3):153–158. doi: 10.1576/toag.8.3.153.27250.
3. Emel'yanova D.I. Clinical and anamnestic features of women diagnosed with symphysiopathy during pregnancy in the third trimester from the position of determining bone density. *Vyatskii meditsinskii vestnik = Medical newsletter of Vyatka.* 2015;4:12–15. (In Russ.).
4. Kalinowski P. Krawulska A. Kinesio Taping vs Placebo in Reducing Pregnancy Related Low Back Pain: A Cross-Over Study. *Medical science.* 2017;23:6114–6120.
5. Kaplan S., Alpayci M., Karaman E. et al. Short-term effects of kinesio taping in women with pregnancy-related low back pain: a randomized controlled clinical trial. *Med Sci Monit.* 2016;22:1297–12301. doi: 10.12659/msm.898353.
6. Vorobyev A.A., Selihova M.S., Yakovenko M.S. The first experience of using kinesiotaping in the treatment of symphysiopathy in women in the second half of pregnancy. *Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya: materialy VII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchënykh i studentov = Topical issues of modern medical science and health care: materials of the VII International Scientific and Practical Conference of young scientists and students.* Yekaterinburg, May 17–18, 2022. Yekaterinburg, UGMU Publ., 2022:282–287. (In Russ.).
7. Zolotyh I.V., Nalobina A.N., Zheliostova L.V. A study of the quality of life in women in the third trimester of a physiologically occurring pregnancy. *Mat' i Ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass.* 2015;2(61):28–33. (In Russ.).
8. Komleva N.E., Spirin V.F. Quality of life in patients with back pain. *Byulleten' Vostochno-Cibirskogo nauchnogo tsentra sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;3(91):19–22. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

А.А. Воробьев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, заместитель директора по научной работе Федерального центра поддержки разработки и производства экзопротезов, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград; руководитель лаборатории инновационных методов реабилитации и абилитации, Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия; cos@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8378-0505>

М.С. Селихова – профессор кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; selichovamarina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4393-6111>

М.С. Яковенко – врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Marinaplatus22@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-4047-6052>

Статья поступила в редакцию 12.06.2023; одобрена после рецензирования 02.04.2024; принята к публикации 04.06.2024.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

A.A. Vorobyov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Deputy Director for Scientific Work of the Federal Center for Support of the Development and Production of Exoprostheses, Volgograd State Medical University, Volgograd; Head of the Laboratory of Innovative Methods of Rehabilitation and Habilitation, Volgograd Scientific Medical Center, Volgograd, Russia; cos@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8378-0505>

M.S. Selikhova – Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; selichovamarina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4393-6111>

M.S. Yakovenko – obstetrician-gynecologist, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ Marinaplatypus22@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-4047-6052>

The article was submitted 12.06.2023; approved after reviewing 02.04.2024; accepted for publication 04.06.2024.

Физиологическое обоснование эффективного способа депрограммирования жевательных мышц у лиц, занимающихся силовым тренингом

В.А. Степанов , Ю.В. Агеева, В.И. Шемонаев, С.В. Клаучек

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Исследование посвящено актуальному вопросу физиологического обоснования применения различных методов для релаксации жевательных мышц, находящихся в состоянии гипертонии, у лиц, занимающихся силовым тренингом. Приведены данные сравнительного анализа эффективности воздействия следующих депрограммирующих устройств на жевательные мышцы: «Аквасплент», миорелаксационная каппа и транскожная электронейростимуляция, по данным электромиографии жевательных мышц и доплерографии поверхностных височных артерий. Установлена преимущественная физиологическая эффективность применения стабилизирующей каппы и транскожной электронейростимуляции в качестве метода целенаправленного воздействия на тонус жевательных мышц.

Ключевые слова: транскожная электронейростимуляция (ТЭНС), гипертония жевательных мышц, релаксация (депрограммирование) жевательных мышц

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-116-120>

Physiological rationale for an effective method of deprogramming the masticatory muscles for persons engaged in strength training

V.A. Stepanov , Yu.V. Ageeva, V.I. Shemonaev, S.V. Klaucek

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The study is devoted to the topical issue of physiological justification for the use of various methods for relaxation of masticatory muscles in a state of hypertension in individuals engaged in strength training. Data are presented on a comparative analysis of the effectiveness of the effects of the following deprogramming devices on the masticatory muscles: “Aquasplint”, muscle relaxation mouthguard and transcutaneous electrical neurostimulation, according to electromyography of the masticatory muscles and Dopplerography of the superficial temporal arteries. The predominant physiological effectiveness of using a stabilizing mouthguard and transcutaneous electrical neurostimulation as a method of targeted impact on the tone of the masticatory muscles has been established.

Keywords: transcutaneous electrical neurostimulation (TCNS), hypertension of the masticatory muscles, relaxation (deprogramming) of the masticatory muscles

За последние десятилетие значительно возросла потребность в физкультурно-оздоровительной деятельности у лиц, ранее не занимавшихся физической культурой. Так как обязательным компонентом успешного силового тренинга является существенное волевое усилие, то у таких лиц возникает высокий риск развития гипертонического состояния жевательной мускулатуры [1, 2, 3]. Известно, что длительно сохраняющийся спазм жевательных мышц приводит к негативным последствиям в виде повышения нагрузки на костные и связочные структуры височно-нижнечелюстного сустава и нарушениям регионарной гемодинамики [3, 4, 5, 6]. Однако в современной литературе недостаточно полно представлены сведения о принципах физиологической коррекции гипертонии жевательных мышц и ее последствий [7, 8]. Это диктует необходимость создания комплексной системы физиологического сопровождения лиц, систематически выполняющих силовые упражнения.

логического сопровождения лиц, систематически выполняющих силовые упражнения.

В современной литературе часто можно встретить описание методов релаксации жевательных мышц, объединенных общим понятием «депрограммирование» [9, 10]. Эти методы релаксации жевательных мышц условно разделяют на пассивное депрограммирование (например, методика Доусона), когда расслабление мускулатуры достигается путем врачебных манипуляций; и активное депрограммирование, когда эффект достигается за счет применения различных устройств (методика транскожной электронейростимуляции, использование миорелаксационных капп, аппаратов Койса, «Аквасплент», джиги Люсия), изменяющих пародонтомускулярный и миотатический рефлексы пациента. Также используются фармакологические способы релаксации жевательных мышц.

Физиологическое обоснование выбора наиболее оптимального метода релаксации жевательных мышц позволит добиться эффективного, стойкого и долговременного результата [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Дать физиологическое обоснование выбора эффективного способа устранения гипертонии жевательных мышц у лиц, занимающихся силовым тренингом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование (одобрено локальным этическим комитетом) проводилось в два этапа, на базе Волгоградского государственного медицинского университета на кафедрах нормальной физиологии и ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии с участием 86 лиц, регулярно занимающихся силовым тренингом, вошедших в группы согласно критериям включения и исключения. У всех получено информированное согласие. На первом этапе был проведен опрос *врачей-стоматологов г. Волгограда относительно предпочтительного метода релаксации жевательных мышц*, результаты которого послужили основанием для отбора методик депрограммирования. По результатам опроса установлено, что врачи-стоматологи для релаксации жевательных мышц наиболее часто применяют аппарат «Аквасплит», миорелаксационную каппу и метод транскожной электронейростимуляции (ТЭНС).

Для решения поставленных задач, на втором этапе, были сформированы три группы: первая – (28 человек), которым изменяли тонус жевательных мышц с использованием аппарата «Аквасплит»; вторая группа – (29 человек), которым тонус мышц изменяли, используя миорелаксационную каппу; участникам третьей группы (29 человек) проводили транскожную электронейростимуляцию жевательных мышц с последующим изготовлением стабилизирующей каппы.

Для оценки результативности выбранных методик релаксации жевательных мышц всем обследуемым проводили электромиографию жевательных и височных мышц, а также ультразвуковую доплерографию поверхностных височных артерий до исследования и через 14 дней после использования депрограммирующих устройств. При статистическом анализе проводили проверку на нормальность распределения. Для описательной статистики использовали медиану, 25-й и 75-й процентиля; применяли критерий Вилкоксона (W-критерий).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования по данным электромиографии установлено, что мышечная гипертония наблюдалась во всех группах, обследуемых в исходном состоянии (табл.).

Данные электромиографии собственно жевательных и височных мышц у обследуемых лиц

Биоэлектрическая активность собственно жевательных и височных мышц, мкВ Исходный показатель Me (Q ₂₅ – Q ₇₅)		Первая группа		Вторая группа		Третья группа	
		Через 14 дней	Исходный показатель	Через 14 дней	Исходный показатель	Через 14 дней	Исходный показатель
		Me (Q ₂₅ – Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ – Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ – Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ – Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ – Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ – Q ₇₅)
Средняя амплитуда жевательных мышц	Слева	583 (344; 736)	550 (329,5; 700)	601 (382; 754)	544 * (392; 694)	589 (344; 736)	490 * (440,5; 640,5)
	Справа	729 (470,5; 861,5)	616 (414,5; 761,5)	691 (320; 781)	530* (320; 720)	709 (470,5; 861,5)	450 * (410; 606,5)
Средняя амплитуда височных мышц	Слева	417 (271; 564,5)	406 (312; 626)	610 (420; 701)	406 * (345,5; 550)	410 (271; 564,5)	384 * (325; 475,5)
	Справа	637 (369,5; 759)	510 (388; 648)	450 (250; 592)	520 * (450; 615)	597 (369,5; 759)	401 * (345; 513)
ИСЖМ, %		76,09 (51,93; 177,03)	81,1 (70,72; 155,54)	70,24 (50,23; 168,03)	91,67* (77,60; 121,91)	74,07 (49,5; 104,3)	100,52 * (89; 112)
ИСВМ, %		62,51 (44,91; 171,8)	75 (48,10; 142,79)	71,51 (44,91; 171,80)	89,41 * (75,88; 132,76)	69,4 (47,5; 138,4)	99,13 * (97; 103)

Примечание: ИСЖМ – индекс симметрии жевательных мышц, ИСВМ – индекс симметрии височных мышц; * различие статистически достоверно (p ≤ 0,05) при внутригрупповом сравнении с исходными данными.

Зарегистрированы высокие показатели биоэлектрической активности жевательных мышц у всех участников исследования: у участников первой группы 583 мкВ (344; 736) слева, 729 мкВ (470,5; 861,5) справа; у участников второй группы 601 мкВ (382; 754) слева, 691 мкВ (320; 781) справа; у участников третьей группы 589 мкВ (344; 736) слева, 709 мкВ

(470,5; 861,5) справа. Согласно полученным данным, средняя амплитуда собственно жевательных мышц у участников первой группы через 14 дней использования аппарата «Аквасплит» уменьшилась на 5 % слева, на 15 % справа. Тонус височных мышц слева на 3 %, справа на 19 %. В то время как средняя амплитуда собственно жевательных мышц у участников

второй группы через 14 дней использования мио-релаксационной каппы уменьшилась на 9 % слева и на 23 % справа. Тонус височных мышц слева уменьшился на 33 %, справа на 15 %. Средняя амплитуда собственно жевательных мышц у участников третьей группы через 14 дней использования окклюзионной каппы, изготовленной после процедуры транскожной электронейростимуляции, уменьшилась на 16 % слева и на 36 % справа. Тонус височных мышц слева уменьшился на 6 %, справа на 32 %.

Показатели индекса симметрии собственно жевательных мышц (ИСЖМ) во всех группах исследования были снижены. В первой, второй и третьей группах он составил в среднем 76 у.е. (51; 177 у.е.) и 70 у.е. (50; 168 у.е.) и 74 у.е. (49; 104) соответственно. Показатели индекса симметрии височных мышц (ИСВМ) во всех группах исследования были снижены. В первой, второй и третьей группах он составил в среднем 62 у.е. (44; 171) и 71 у.е. (44; 171) и 69 у.е. (47; 138). Через 14 дней пользования депрограммирующих устройств показатели симметрии собственно жевательных и височных мышц стали выше. В первой группе ИСЖМ увеличился на 5 у.е. и составил 81 у.е. (70; 155), а ИСВМ на 15 у.е. и составил 75 у.е. (70; 142), что не нашло статистического подтверждения, во второй группе ИСЖМ увеличился на 21 у.е. и составил 91 у.е. (77; 121), а ИСВМ – на 18 у.е. и составил 89 у.е. (75; 132), в третьей группе ИСЖМ увеличился на 26 у.е.

и составил 100 у.е. (89; 112), а ИСВМ на 30 у.е. и составил 99 у.е. (97; 103) ($p < 0,05$). Электромиография жевательных мышц показывает достижение нормализации амплитуды биопотенциалов жевательных и височных мышц, что в свою очередь позволяет скоординировать положение нижней челюсти и ведет к оптимальному пространственному расположению головок нижней челюсти в нижнечелюстных ямках височно-нижнечелюстного сустава.

В качестве критериев для анализа кровотока в области жевательных мышц были выбраны максимальная линейная скорость кровотока (V_s , см/с) и максимальная объемная скорость кровотока (Q_s , мл/с).

В процессе исследования было установлено увеличение линейных и объемных скоростей кровотока в сосудах, обеспечивающих питание жевательных мышц. Показатели линейной систолической скорости кровотока височных артерий в первой группе составил 16 см/с (14; 24) слева и 20,5 см/с (16; 23) справа; во второй группе 17 см/с (14; 25) слева и 19,5 см/с (15; 23) справа; в третьей группе 21 см/с (14,5; 23) слева и 15,5 см/с (13; 21,5) справа. Показатели объемной скорости кровотока височных артерий в первой группе составил 32 мл/с (30; 34) слева и 36,2 мл/с (33,3; 40,4) справа; во второй группе 30 мл/с (27; 34,5) слева и 37,5 мл/с (33; 58) справа; в третьей группе 31,5 мл/с (29; 38) слева и 15,5 мл/с (13; 21,5) справа (см. рис.).

Показатели ультразвуковой доплерографии		Первая группа		Вторая группа		Третья группа	
		Исходный показатель	Через 14 дней	Исходный показатель	Через 14 дней	Исходный показатель	Через 14 дней
		Me ($Q_{25} - Q_{75}$)	Me ($Q_{25} - Q_{75}$)	Me ($Q_{25} - Q_{75}$)	Me ($Q_{25} - Q_{75}$)	Me ($Q_{25} - Q_{75}$)	Me ($Q_{25} - Q_{75}$)
Линейная максимальная систолическая скорость кровотока височной артерии (V_s , см/с)	Слева	16 (14; 24)	19,5 (14,5; 24)	17 (14; 25)	28,5 * (19,4; 39)	21 (14,5; 23)	34,5* (31,5; 39)
	Справа	20,5 (16; 23)	19 (16; 22,5)	19,5 (15; 23)	27 * (18,5; 38,5)	15,5 (13; 21,5)	36* (31; 40)
Максимальная объемная скорость кровотока височной артерии (Q_s , мл/с)	Слева	32 (30; 34)	34 (30,5 38)	30 (27; 34,5)	45 * (32; 55,5)	35,5 (31,5; 37)	63* (57,5; 70,5)
	Справа	36,2 (33,3; 40,45)	32 (31; 35,5)	37,5 (33; 58,5)	48 * (37; 58,5)	31,5 (29; 38)	59,5* (54; 66)

* Различие статистически достоверно ($p \leq 0,05$) при внутригрупповом сравнении с исходными данными.

Рис. Результаты ультразвуковой доплерографии поверхностных височных артерий на этапах исследования

Через 14 дней использования аппарата «Аква-сплент» у участников первой группы было отмечено достоверное увеличение показателей линейной скорости кровотока поверхностной височной артерии на 17 % слева и уменьшение на 7 % справа. Показатели объемной скорости кровотока справа увеличились на 5 % и уменьшились на 11 % слева (данные не были подтверждены статистически). У участников второй группы было также отмечено увеличение показателей линейной скорости кровотока поверхностной височной артерии на 40 % слева и 27 % справа. Показатели объемной скорости кровотока справа увеличились на 33 % и уменьшились на 22 % слева ($p < 0,05$). Увеличились показатели линейной скорости кровотока поверхностной височной артерии у участников третьей группы (где применялось воздействие ТЭНС) на 38 % слева и на 58 % справа. Показатели объемной скорости кровотока слева увеличились на 44 % и уменьшились на 47 % справа ($p < 0,05$).

Допплерография поверхностных височных артерий демонстрирует зависимость состояния гемодинамики височной артерии от состояния жевательных мышц. Состояние гипертонии жевательных мышц привело к функциональной окклюзии височных артерий и соответственно к уменьшению показателей регионарной гемодинамики. Нормализацию скоростных показателей кровотока височной артерии можно рассматривать как информативный критерий эффективности депрограммирования жевательных мышц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной физиологический механизм действия сравниваемых методов релаксации жевательных мышц базируется на нормализации рефлекторной связи между центральной нервной системой и жевательной мускулатурой, в связи с чем на начальных этапах данное воздействие дает симптоматический эффект и только при возникновении заметных функциональных изменений аппаратные методы воздействия имеют устойчивый эффект. Согласно полученным данным, включение в схему депрограммирования жевательных мышц применение ТЭНС-воздействия продемонстрировало его преимущество, основанное на выключении проприоцептивной регуляции сокращения мышц с одновременным формированием оптимальных двигательных паттернов. В нашем случае в группе, использующей ТЭНС как инструмент для депрограммирования, были достигнуты объективные критерии эффективной релаксации жевательных мышц: улучшение их функционирования, нормализация тонуса и синхронизация работы слева и справа, нормализация регионарного кровоснабжения.

Основываясь на полученных результатах, можно сказать, что применение методики транскожной электронейростимуляции наиболее физиологически

обосновано с позиции работы жевательных мышц, по сравнению с другими аппаратными методами воздействия.

Выводы:

1. Установлена преимущественная физиологическая эффективность применения стабилизирующей каппы и транскожной электронейростимуляции в качестве метода целенаправленного физиологического воздействия на тонус жевательных мышц, со статистически достоверным снижением выраженности мышечной гипертонии по данным электромиографии и исчезновением признаков функциональной окклюзии поверхностных височных артерий по данным ультразвуковой доплерографии.

2. Выявлено, что вследствие электронейростимуляции жевательных мышц, их сокращение, которое управляется обратной связью, больше не происходит из-за блокады передачи проприоцептивного импульса на уровне альфа- и гамма-мотонейронов. Сокращение мышц происходит только за счет проведения импульса от электродов миомонитора по моторным ветвям нерва к мышцам. Все это ведет к изменению привычных и формированию новых, физиологически целесообразных мышечных паттернов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бахтегареев А.И., Егоров М.В., Криулина Р.Н., Маркешина О.С. Исследование влияния правильно построенных тренировок на показатели выносливости. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2023;4-1(79):18–23.
2. Нестеров А.М., Садыков М.И., Тлустенко В.П. и др. Электромиографическое исследование жевательных мышц в клинической стоматологии. М., 2023. 153 с.
3. Селитреникова Т.А., Селиверстова В.В., Агеев Е.В., Налетов А.А. Влияние транскраниальной электростимуляции и управляемой гипервентиляции на адаптационные возможности и работоспособность спортсменов. *Научно-педагогические школы Университета*. 2023;8:3–8.
4. Ванюшин Ю.С., Хузина Г.К. Критерии функционального состояния спортсменов. *Актуальные проблемы физической культуры, спорта и туризма. Материалы XIII Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию кафедры физического воспитания УГАТУ*. 2019. С. 431–435.
5. Самуйлов И.В., Давыдов М.В., Рубникович С.П., Барадина И.Н. Алгоритм оценки изменений функционального состояния мышц челюстно-лицевой области у атлетов с индивидуальными окклюзионными релаксирующими шинами или каппами. *Российский журнал биомеханики*. 2021;25(3):255–272.
6. Симаков Д. В. Методы измерения скорости кровотока для диагностики различных заболеваний. *Наука в современном обществе: закономерности и тенденции развития. Сборник статей Международной научно-практической конференции*. 2019. С. 69–73.

7. Килибаев А.А., Битабаров Е.А., Сотов В.В. и др. Выносливость – как одно из важнейших физических качеств. *Вестник науки Южного Казахстана*. 2022;3(19):81–87.

8. Мальшева Е.В., Пылаев С.М., Семёнов М.В., Шелкова Л.Н. Физическая нагрузка в разные периоды жизни. *Культура физическая и здоровье*. 2022;2(82):174–178.

9. Садыкова Л.З., Хабибуллина И.З., Шамратова А.Р., Каюмова А.Ф. Влияние эмоционального фактора на адаптационные возможности организма. *Оздоровительная физическая культура, рекреация и туризм в реализации программы «Здоровье Нации». Материалы Всероссийской научно-практической конференции*. 2019. С. 115–118.

10. Теплова А.В., Севбитов А.В., Дорофеев А.Е. Определение тонуса жевательных мышц у спортсменов-чирлидеров с различным профессиональным спортивным стажем. *Advances in Science and Technology: сборник статей XLII международной научно-практической конференции*. Москва, 31 января 2022 года. М., 2022. С. 18–19.

REFERENCES

1. Bahtegareev A. I. Study of the influence of properly structured training on endurance indicators. *Mezhdunarodnyi zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk = International Journal of Humanities and Sciences*. 2023;4-1(79):18–23 (In Russ.).

2. Nesterov A.M. Electromyographic study of masticatory muscles in clinical dentistry. Moscow, 2023. 153 p. (In Russ.).

3. Selitrenikova T.A., Seliverstova V.V., Ageev E.V., Naletov A.A. The impact of transcranial electrostimulation and controlled hyperventilation on the adaptive capacity and performance of athletes. *Nauchno-pedagogicheskie shkoly Universiteta*. 2023;8:3–8. (In Russ.).

4. Vanyushin Yu.S., Khuzina G.K. Criteria for the functional state of athletes. *Aktual'nye problemy fizicheskoi kul'tu-*

ry, sporta i turizma. Materialy XIII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 70-letiyu kafedry fizicheskogo vospitaniya UGATU. 2019:431–435. (In Russ.).

5. Samuilov I.V., Davydov M.V., Rubnikov S.P., Baradina I.N. An algorithm for assessing changes in the functional state of the muscles of the maxillofacial area in athletes with individual occlusal relaxing splints or mouthguards. *Rossiiskii zhurnal biomekhaniki = Russian Journal of Biomechanics*. 2021;25(3):255–272. (In Russ.).

6. Simakov D.V. Methods for measuring blood flow speed for diagnosing various diseases. *Sbornik statei Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. 2019:69–73. (In Russ.).

7. Kilibaev A.A., Bitabarov E.A., Sotov V.V. et al. Endurance is one of the most important physical qualities. *Vestnik nauki YUzhnogo Kazakhstana = South Kazakhstan science herald*. 2022;3(19):81–87. (In Russ.).

8. Malysheva E.V., Pylaev S.M., Semenov M.V., Shelkova L.N. Physical activity at different periods of life. *Kul'tura fizicheskaya i zdorov'e = Physical culture and health*. 2022;2(82):174–178. (In Russ.).

9. Sadykova L.Z., Khabibullina I.Z., Shamratova A.R., Kayumova A.F. The influence of the emotional factor on the adaptive capabilities of the body. *Ozdorovitel'naya fizicheskaya kul'tura, rekreatsiya i turizm v realizatsii programmy "Zdorov'e Natsii"*. *Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. 2019:115–118. (In Russ.).

10. Teplova A.V., Sevbitov A.V., Dorofeev A.E. Determination of masticatory muscle tone in cheerleader athletes with different professional sports experience. *Advances in Science and Technology: sbornik statei XLII mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferentsii = Advances in Science and Technology: collection of articles of the XLII international scientific and practical conference*. Moscow, January 31, 2022. Moscow, 2022:18–19. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Василий Андреевич Степанов – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; arch-100590@rambler.ru

Юлия Владимировна Агеева – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; levashov34@mail.ru

Виктор Иванович Шемонаев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; shemonaevvi@yandex.ru

Сергей Всеволодович Клаучек – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; s.v.klauchek@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 27.04.2024; одобрена после рецензирования 30.05.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vasily A. Stepanov – Assistant at the Department of Orthopedic Dentistry with a course in Clinical Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; arch-100590@rambler.ru

Yulia V. Ageeva – Assistant at the Department of Orthopedic Dentistry with a course in Clinical Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; levashov34@mail.ru

Viktor I. Shemonaev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry with a course in Clinical Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; shemonaevvi@yandex.ru

Sergey V. Klauchek – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; s.v.klauchek@yandex.ru

The article was submitted 27.04.2024; approved after reviewing 30.05.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Охрана репродуктивного здоровья: медико-организационные мероприятия и правовое регулирование

М.С. Селихова¹, С.В. Ворошилова², П.А. Солтыс¹, В.А. Мун³✉

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Саратовская государственная юридическая академия, Саратов, Россия

³ Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина, Москва, Россия

Аннотация. В статье представлен анализ медико-организационных и государственно-правовых факторов, оказывающих влияние на репродуктивное здоровье населения. Государство заинтересовано в поддержании естественного прироста населения. Рассмотрены изменения законодательства в сфере репродуктивных прав с целью предоставления эффективных правовых гарантий реализации права на использование репродуктивных технологий. Определены правовые основы, а также комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение репродуктивного здоровья населения. Государственно-правовая охрана репродуктивного здоровья граждан, включение репродуктивных прав в документы стратегического планирования свидетельствуют о рассмотрении репродуктивного здоровья в качестве важного фактора развития страны.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, право, материнство, детство, аборт, материнская смертность, контрацепция, беременность, экстракорпоральное оплодотворение, сурrogатное материнство

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-121-124>

Reproductive health protection: medical and organizational measures and legal regulation

M.S. Selikhova¹, S.V. Voroshilova², P.A. Soltys¹, V.A. Mun³✉

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Saratov State Law Academy, Saratov, Russia

³ Kutafin Moscow State Law University, Moscow, Russia

Abstract. The article presents an analysis of medical-organizational and state-legal factors affecting the reproductive health of the population. The state is interested in maintaining natural population growth. Changes in legislation in the field of reproductive rights are considered in order to provide effective legal guarantees for the implementation of the right to use reproductive technologies. The legal framework has been defined, as well as a set of therapeutic and preventive measures aimed at improving the reproductive health of the population. The state-legal protection of the reproductive health of citizens, the inclusion of reproductive rights in strategic planning documents indicate that reproductive health is considered an important factor in the development of the country.

Keywords: reproductive health, law, motherhood, childhood, abortion, maternal mortality, contraception, pregnancy, in vitro fertilization, surrogacy

Особое значение, оказываемое вопросу охраны репродуктивного здоровья, обусловлено тем, что различные процессы репродуктивной системы являются важной частью общего здоровья человека в целом.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить медико-организационные и государственно-правовые мероприятия, направленные на улучшение репродуктивного здоровья населения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено исследование нормативно-правовых актов, регламентирующих вопросы государственной охраны репродуктивного здоровья населения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время демографическая политика в Российской Федерации нацелена на повышение рождаемости, снижение числа аборт, возвращение к традиционным семейным ценностям, недопустимость отказа в оказании медицинской помощи, и, как следствие, улучшение ситуации в стране [1, 2, 3]. Несмотря на отсутствие определения категории «репродуктивное здоровье» в российском законодательстве, системный анализ официальных документов, отражающих государственную политику по охране репродуктивного здоровья, свидетельствует о том, что именно женщина рассматривается в качестве «главного ресурса

воспроизводства населения, необходимого для решения демографических задач и ответа на вызовы, стоящие перед страной» [4]. Исходя из нормативно-правовых актов, посвященных правовой охране здоровья матери и ребенка, вопросам семьи и репродуктивного здоровья, можно прийти к выводу о том, что в сферу правового регулирования репродуктивного здоровья включены такие аспекты, как: 1) лечение бесплодия (применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)); 2) искусственное прерывание беременности; 3) отдельные методы контрацепции (медицинская стерилизация).

Одной из наиболее актуальных проблем современности является бесплодие граждан, достигших половозрелого, репродуктивного возраста и не имеющих иных существенных проблем по здоровью. Так, согласно отчетным статистическим показателям, в 10–20 % случаев кто-либо один из супругов имеет ограниченные физиологические способности к зачатию, вынашиванию ребенка, деторождению [5].

Еще в конце XVIII в. метод экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов рассматривался в качестве лечения бесплодия, в 1978 г. данный метод был впервые реализован на практике. В XXI в. наука достигла небывалых высот, и сегодня применение ВРТ осуществляется путем искусственной инсеминации женщины спермой мужа или донора; экстракорпорального оплодотворения; суррогатного материнства. Востребованность современных методов лечения бесплодия привела к необходимости разработки репродуктивного законодательства, «обеспечивающего три уровня защиты – индивида, общества и вида» [6]. Стоит отметить, что в настоящее время правовое регулирование ВРТ в разных странах существенно отличаются. Так, например, если в Германии строго запрещен перенос генетически чужеродных эмбрионов, как и исследования на человеческих эмбрионах, то в Финляндии, Португалии, Колумбии отсутствует какое-либо специальное законодательство в данной сфере.

В России основные юридические вопросы при использовании ВРТ изложены в Приказе Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. Различные методы ВРТ отдельными нормативными актами не регулируются, однако отраслевое законодательство дополнено соответствующими нормами. Так, институт суррогатного материнства регулируется Семейным кодексом Российской Федерации (СК РФ) и Законом «Об актах гражданского состояния». Поскольку речь идет о двух статьях СК РФ (51 и 52), регулирующих правовое положение суррогатной матери, актуальным является обсуждение пробелов в праве. Так, в современной практике стороны для обращения к услугам суррогатной матери заключают соответствующий договор, регулирующий отношения между суррогат-

ной матерью и потенциальными родителями. Однако юридическая сила данного соглашения под вопросом, поскольку закон в императивном порядке закрепляет приоритет родительских прав суррогатной матери. Другая проблема связана с тем, что закон устанавливает жесткие требования, предъявляемые к суррогатным матерям, в то же время оставляя без внимания требования к лицам, которые должны в будущем стать родителями (возраст, состояние здоровья и др.).

Кроме того, согласно российскому законодательству при использовании ВРТ выбор пола будущего ребенка не допускается, за исключением случаев возможности наследования заболеваний, связанных с полом. Граждане имеют право на криоконсервацию и хранение своих половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов за счет личных средств и иных средств, предусмотренных законодательством Российской Федерации. Половые клетки, ткани репродуктивных органов и эмбрионы человека не могут быть использованы для промышленных целей [7]. В данном случае актуальной становится проблема злоупотребления современными медицинскими технологиями, коммерциализацией рынка ВРТ. Учитывая, что применение ВРТ может стать единственным шансом для семьи в борьбе с бесплодием и именно государство призвано обеспечивать гарантии реализации репродуктивных прав в сфере охраны репродуктивного здоровья путем разработки действенного механизма правового регулирования, совершенствование законодательства в данной сфере приобретает особенное значение.

Относительно вопроса совершенствования законодательной регламентации искусственного прерывания беременности, необходимо отметить, что в России подход к искусственному прерыванию беременности начал выработываться с первой половины XX в., когда в 1920 г. впервые в мире аборт был легализован и отменено наказание за его производство. В связи с массовым распространением аборт при слабом развитии методов контрацепции период с 1936 по 1955 г. был ознаменован криминализацией аборт. Как следствие, возросло количество криминальных (нелегальных) аборт, «самоаборт», неполных аборт, производившихся вне лечебных учреждений. Кроме того, предусматривалась уголовная ответственность врачей, производящих аборт – от одного года до двух лет тюремного заключения. Подобное «терроризирование судебной расправой» шло в противовес врачебной практике, поскольку частыми были случаи несвоевременного распознавания болезней у беременной женщины, осложнений при родах и др.

В настоящее время действует приказ Минздрава РФ от 03 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», которым предусмотрен перечень медицинских показаний для

искусственного прерывания беременности за счет программ обязательного медицинского страхования (ОМС) [8]. Необходимо отметить, что тема аборт по-прежнему остается дискуссионной, периодически законодатель возвращается к вопросу о пересмотре взглядов на аборт как на обычную медицинскую процедуру, единственной отрицательной стороной которой может быть вред, нанесенный здоровью женщины. Так, в 2004 г. Госдумой рассматривался законопроект, предусматривавший запрет на финансирование аборт в рамках программ ОМС. Предлагалось оплачивать из фондов ОМС только искусственное прерывание беременности при наличии медицинских показаний. Данный законопроект не был поддержан Правительством РФ, а более 50 субъектов РФ прислали отрицательные отзывы о нем. Основное замечание заключалось в нарушении конституционных прав женщин на охрану здоровья и медицинскую помощь предложенными мерами, а также возврату к негативному опыту роста числа немедицинских вмешательств по поводу прерывания беременности.

Несмотря на детальную регламентацию процедуры аборт в настоящее время, ряд аспектов остаются по-прежнему неразрешенными. Так, краеугольным стоит вопрос искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям при наличии желания женщины сохранить данную беременность, несмотря на риск. В соответствии со статьей 56 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» каждая женщина самостоятельно решает вопрос о материнстве и поэтому искусственное прерывание беременности проводится по ее желанию при сроке беременности до двенадцати недель [3]. Однако данное императивное положение не учитывает мнения отца и отстраняет его от решения жизненно важного вопроса, что является ущемлением его гражданских прав, гарантированных статьей 19 Конституции РФ.

Кроме того, актуальной проблемой во всем мире является беременность у подростков. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2022 год, ежегодно регистрируется примерно 21 млн случаев беременности у девушек-подростков 15–19 лет и только в 57 % случаев (12 млн) наступившая беременность заканчивается родами. В России в 2020 г. 11 190 девочек в возрасте 15–17 лет стали матерями [7]. Подобная ситуация также приводит к низкому уровню образования и благосостояния таких подростков. Также необходимо учитывать, что подросток в присутствии родителя может испытывать дискомфорт и психологическую замкнутость. В этой связи важным становится обеспечение подростков доступными методами контрацепции, их консультирование и своевременное наблюдение у гинеколога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, государственно-правовая охрана репродуктивного здоровья граждан, включение репродуктивных прав в документы стратегического планирования свидетельствуют о рассмотрении репродуктивного здоровья в качестве важного фактора развития страны. Можно сформулировать следующие основные направления правового регулирования охраны репродуктивного здоровья:

1) оказание высокотехнологичной медицинской помощи женщинам, планирующим материнство: женщинам в период беременности и родов и новорожденным детям, создание благоприятных условий в послеродовой период, а также лечение бесплодия (применение ВРТ);

2) оказание медицинской помощи при искусственном прерывании беременности в случаях: добровольного согласия женщин, возникновения медицинских показаний, а также при наличии противопоказаний к искусственному прерыванию беременности;

Среди важных медико-организационных мероприятий в области охраны репродуктивного здоровья стоит выделить проведение психологического консультирования супружеских пар, применение персонализированного подхода к лечению методом ВРТ, диагностика латентных состояний матери со своевременной коррекцией.

Несмотря на постоянное совершенствование законодательства, пересмотр нормативных актов с учетом актуальных потребностей, высокие темпы развития науки открывают новые перспективы и приводят к возникновению общественных отношений, требующих своевременного правового регулирования. Представляется, что, выход из глубочайшего демографического кризиса, поразившего Россию в последнюю четверть прошлого и текущего столетий, требует одновременной государственно-правовой поддержки материнства, отцовства, семьи и детства в правовом, экономическом, социальном, культурном ракурсах, а также своевременных комплексных медико-организационных мероприятий в сфере охраны репродуктивного здоровья.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 09.10.2007 г. № 1351 (ред. от 01.07.2014). *Собрание законодательства РФ*. 15.10.2007. № 42. Ст. 5009.
2. Об утверждении Концепции государственной семейной политики в Российской Федерации на период до 2025 года: Распоряжение Правительства РФ от 25.08.2014 № 1618-р. *Собрание законодательства РФ*. 01.09.2014. № 35. Ст. 4811.
3. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023). *Собрание законодательства РФ*. 28.11.2011. № 48. Ст. 6724.

4. Козловский В. В., Панкратова Л. С., Ткачук Д. В. Репродуктивное здоровье населения России: ресурсы государственного регулирования. *Женщина в российском обществе*. 2021;3:32–46. doi: 10.21064/WinRS.2021.3.3.

5. Толстикова О.М. Проблемы правового регулирования сурrogатного материнства в России. *Сибирский юридический вестник*. 2017;1:83–87.

6. Альбицкий В.Ю., Одинаева Н.Д., Мансимова В.О. Правовые аспекты применения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(2):12–14.

7. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 09.10.2007 г. № 1351 (ред. от 01.07.2014). *Собрание законодательства РФ*. 15.10.2007. № 42. Ст. 5009.

8. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: Приказ Минздрава России от 31.07.2020 г. № 803н (зарегистрировано в Минюсте России 19.10.2020 № 60457). *Официальный интернет-портал правовой информации*. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010190041> (дата обращения: 01.06.2023).

9. Смелов П.А., Никитина С.Ю. Демографический ежегодник России. Официальное издание. Статистический сборник. М., 2021. 55 с. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/dem21.pdf> (дата обращения: 01.06.2023).

10. Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности: Приказ Минздравоохранения РФ от 03.12.2007 № 736 (ред. от 27.12.2011) (зарегистрировано в Минюсте РФ 25.12.2007 № 10807). *Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти*. 03.03.2008. № 9.

REFERENCES

1. On approval of the Concept of Demographic Policy of the Russian Federation for the period up to 2025. Decree

of the President of the Russian Federation dated 09.10.2007 No. 1351 (ed. dated 01.07.2014). *Sobranie zakonodatel'stva RF = Collection of legislation of the Russian Federation*. 2007;42:5009. (In Russ.).

2. On approval of the Concept of State family Policy in the Russian Federation for the period up to 2025. Decree of the Government of the Russian Federation dated 25.08.2014 No. 1618-р. *Sobranie zakonodatel'stva RF = Collection of legislation of the Russian Federation*. 2014;35:4811. (In Russ.)

3. On the basics of public health protection in the Russian Federation. Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on 24.07.2023). *Sobranie zakonodatel'stva RF = Collection of legislation of the Russian Federation*. 2011; 48:6724. (In Russ.).

4. Kozlovskij V.V., Pankratova L.S., Tkachuk D.V. Reproductive health of the Russian population: resources of state regulation. *Zhenshchina v rossiiskom obshchestve = Woman in Russian Society*. 2021;3:32–46. (In Russ.).

5. Tolstikova O.M. Problems of legal regulation of surrogacy in Russia. *Sibirskij yuridicheskij vestnik = Siberian Law Herald*. 2017;1:83–87. (In Russ.).

6. Al'bickij V.Yu., Odinaeva N.D., Mansimova V.O. Legal aspects of the use of assisted reproductive technologies in the treatment of infertility. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2011;10(2);12–14. (In Russ.).

7. Smelov P.A., Nikitina S.Yu. Demographic Yearbook of Russia. Official publication. Statistical collection. Moscow, 2021. 55 p. (In Russ.).

8. On approval of the list of medical indications for artificial termination of pregnancy. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 03.12.2007 No. 736 (ed. dated 27.12.2011) (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 25.12.2007 No. 10807). *Byulleten' normativnykh aktov federal'nykh organov ispolnitel'noi vlasti = Bulletin of normative acts of federal executive authorities*. 2008;9. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Марина Сергеевна Селихова – доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; selichovamarina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4393-6111>

Светлана Вячеславовна Ворошилова – профессор, доктор юридических наук, профессор кафедры истории государства и права, Саратовская государственная юридическая академия, Саратов, Россия; voroshilova-s-v@mai.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1262-7460>

Полина Александровна Солтыс – кандидат медицинских наук, кафедра акушерства и гинекологии Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; koryagina.polina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1911-5372>

Виктория Анатольевна Мун – кандидат юридических наук, старший преподаватель, Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина, Москва, Россия; mun.viktoria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-1094>

Статья поступила в редакцию 01.11.2023; одобрена после рецензирования 18.03.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Marina S. Selikhova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; selichovamarina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4393-6111>

Svetlana V. Voroshilova – Professor, Doctor of Law, Professor of the Department of History of State and Law, Saratov State Law Academy, Saratov, Russia; voroshilova-s-v@mai.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1262-7460>

Polina A. Soltys – Candidate of Medical Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; koryagina.polina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1911-5372>

Victoria A. Moon – PhD in Law, Senior Lecturer, O.E. Kutafin Moscow State Law University, Moscow, Russia; mun.viktoria@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3010-1094>

The article was submitted 01.11.2023; approved after reviewing 18.03.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Эпидемиология аллельных вариантов генов наследственного тромбофилического состояния у населения Архангельской области

А.С. Воронцова ✉, Н.А. Воробьева, А.И. Воробьева, Е.Ю. Мельничук

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Аннотация. Однонуклеотидные замены в генах, кодирующих белки системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов, являются одной из причин наследственной предрасположенности к состоянию гиперкоагуляции и повышенному тромбообразованию. **Цель:** оценить распространенность отдельных аллельных вариантов генов системы гемостаза у населения Архангельской области. **Материалы и методы:** в исследование включено две группы участников уроженцев Архангельской области: пациенты Регионального центра анти тромботической терапии (РЦАТТ) ($n = 2354$) и здоровые добровольцы ($n = 195$). Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов системы гемостаза проводилось методом ПЦР. **Результаты исследования.** По результатам исследования статистически значимой разницы в распространении неблагоприятных аллельных вариантов генов системы гемостаза между двумя группами участников не обнаружено. Вероятно, для реализации наследственной склонности к повышенному тромбообразованию необходимо сочетание полиморфизма изучаемых генов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: наследственная тромбофилия, полиморфизм генов системы гемостаза, Архангельская область

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Epidemiology of allelic gene variants of hereditary thrombophilic condition in the population of the Arkhangelsk region

A.S. Vorontsova ✉, N.A. Vorobyeva, A.I. Vorobyeva, E.Yu. Melnichuk

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Abstract. Single-nucleotide substitutions in genes encoding proteins of the hemostasis system and platelet receptors are one of the causes of hereditary predisposition to hypercoagulation and increased thrombosis. The **aim** is to assess the prevalence of individual allelic variants of hemostasis genes in the population of the Arkhangelsk region. **Materials and methods:** The study included two groups of participants from the Arkhangelsk region: patients of the Regional Center for Antithrombotic Therapy (RCATT) ($n = 2354$) and healthy volunteers ($n = 195$). The molecular genetic study of the polymorphism of the genes of the hemostasis system was carried out by PCR. **The results of the study:** According to the results of the study, there was no statistically significant difference in the distribution of unfavorable allelic variants of hemostasis genes between the two groups of participants. Probably, in order to realize the hereditary tendency to increased thrombosis, it is necessary to combine the polymorphism of the studied genes with other

Keywords: hereditary thrombophilia, polymorphism of genes of the hemostasis system, Arkhangelsk region

За последние 20 лет знания в области изучения наследственной тромбофилии существенно расширились благодаря идентификации ряда однонуклеотидных замен в генах, вызывающих состояние гиперкоагуляции. Предполагают, что наследственная тромбофилия в основном связана с полиморфизмом генов, кодирующих белки – факторы свертывания крови и тромбоцитарные рецепторы. К таким маркерам можно отнести полиморфизм генов протромбина, фибриногена, V, XIII факторов гемостаза, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), генов рецепторов тромбоцитов (ITGA2, ITGB3) [1]. Результаты исследований весьма противоречивы, так, по данным одних авторов, имеется взаи-

мосвязь между развитием тромботических состояний и различными полиморфными вариантами генов системы гемостаза, другие – отрицают такую [2, 3]. Кроме того, нередко осложнения течения беременности также связывают с генетически детерминированной тромбофилией. Так, отдельными исследованиями показана взаимосвязь между полиморфными вариантами генов системы гемостаза с задержкой развития плода и различными осложнениями беременности, такими как преэклампсия и невынашивание беременности [4]. В связи с этим анализ полиморфизма генов системы гемостаза – маркеров наследственной тромбофилии является актуальным как для фундаментальной, так и для клинической медицины.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ распространения полиморфизма генов тромбофилического состояния на выборке пациентов Регионального центра антитромботической терапии (РЦАТТ) г. Архангельска.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологическое проспективное одномоментное поперечное исследование выполнено на выборке этнических русских, уроженцев Архангельской области. Исследование проведено на базе Регионального центра антитромботической терапии (РЦАТТ) ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» г. Архангельска.

Критерии включения в исследование: 1-я группа – пациенты, наблюдающиеся в РЦАТТ с отягощенным тромботическим, акушерским анамнезом; этнические русские; уроженцы Архангельской области; письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. 2-я группа – здоровые добровольцы обоих полов; этнические русские; уроженцы Архангельской области; письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ от участия на любой стадии исследования.

В эпидемиологическое исследование включено 2 549 человек, из них 2 354 пациента РЦАТТ и 195 здоровых добровольцев. Проведен анализ базы генетического биобанка пациентов РЦАТТ, у здоровых добровольцев выполнено лабораторное молекулярно-генетическое исследование генов, детерминирующих состояние системы свертывания крови. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол №01/02-23 от 15.02.2023).

Генотипирование однонуклеотидных полиморфных аллельных вариантов генов системы гемостаза выполнено методом ПЦР в режиме реального времени с использованием реагентов «РеалБест-Генетика Гемостаз 12» (ЗАО «ВекторБест» Россия) на базе лаборатории ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» г. Архангельска. Проведено исследование полиморфных вариантов генов системы гемостаза: F2 20210 G>A (*rs1799963*), F5 1691 G>A (*rs6025*), F7 10976 G>A (*rs6046*), F13 G>T (*rs5985*), FGB 455 G>A (*rs1800790*), ITGA2 807 C>T (*rs1126643*), ITGB3_1565 T>C (*rs5918*), PAI-1 675 5G>4G (*rs1799889*).

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась методами описательной и аналитической статистики с использованием языка программирования R 4.2.3 в программе Rstudio 1.2.5019. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Считали, что распределение данных отличается от нормального рас-

пределения (распределения Гаусса) при значении статистического уровня значимости (p) менее 0,05. Для описания полученных данных, распределение которых не отличалось от распределения Гаусса, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ) в формате $M \pm \sigma$. Данные, распределение которых отличалось от распределения Гаусса, представлены в виде медианы (Me), первого ($Q1$) и третьего ($Q3$) квартилей. Рассчитывали частоты отдельных аллелей в изучаемых группах и проверяли их соответствие закону Харди – Вайнберга с использованием онлайн-калькулятора. Для сопоставления частот генотипов использовали критерий хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании проанализированы данные базы генетического биобанка пациентов РЦАТТ ГБУЗ АО «Первая городская больница им. Е.Е. Волосевич» ($n = 2354$), и данные генетического тестирования здоровых добровольцев, уроженцев Архангельской области ($n = 195$). Среди пациентов РЦАТТ доля женщин составила 66 % ($n = 1554$), доля мужчин – 34 % ($n = 800$). Возраст группы составил $Me = 46$ [32, 65]. Диагноз, связанный с сердечно-сосудистой патологией у пациентов, составил 75 %, отягощенный акушерский анамнез отмечен в 22 % случаев, сочетание сердечно-сосудистой патологии и отягощенного акушерского анамнеза наблюдалось у 3 % обследуемых. В группе здоровых участников исследования удельный вес женщин составил 78 % ($n = 152$), мужчин – 22 % ($n = 43$), возрастной интервал группы составил от 22 до 44 лет ($Me = 22$ [22, 24]).

Проведен эпидемиологический анализ распределения однонуклеотидных замен в генах, кодирующих белки системы гемостаза (табл.). Расчет частот аллелей генов проводился по формуле Харди – Вайнберга.

Проведенный анализ распределения аллельных вариантов генов наследственной тромбофилии высокого риска (мутация II и V факторов) показал, что в группе пациентов частота носительства аллеля A полиморфизма *rs1799963* гена F2, кодирующего протромбин, составила 3,0 %, в группе здоровых добровольцев данный аллель встречался в 2 раза реже и составил 1,5 %. Гомозиготных носителей данного полиморфизма в гене F2 не выявлено ни в одной группе обследуемых. Известно, что точечная мутация в гене протромбина, в результате которой происходит замена гуанина на аденин в позиции 20210 в промоторе гена, приводит к повышению уровня протромбина в плазме на 30 % с увеличением риска развития состояния гиперкоагуляции. Распространение мутации *rs1799963* гена F2 в европейской популяции в целом составляет от 1 до 5 %, а у пациентов с венозными тромбоэмболиями достигает от 4 до 18 % [5].

Сравнительный анализ частот распределения полиморфных аллелей генов системы гемостаза у пациентов и здоровых добровольцев, уроженцев Архангельской области

Исследуемый ген	Частота полиморфного аллеля, %		p	Хи-квадрат
	пациенты РЦ	здоровые участники		
F2 20210 G>A <i>rs1799963</i>	A = 3,0	A = 1,5	0,462	0,542
F5 1691 G>A <i>rs6025</i>	A = 3,0	A = 3,0	1,0	<0,001
F7 10976 G>A <i>rs6046</i>	A = 10,0	A = 9,0	0,783	0,076
F13 G>T <i>rs5985</i>	T = 25,0	T = 25,0	1,0	<0,001
FGB 455 G>A <i>rs1800790</i>	A = 23,0	A = 22,0	0,969	0,001
ITGA2 807 C>T <i>rs1126643</i>	T = 36,0	T = 31,0	0,385	0,754
ITGB3 1565 T>C <i>rs5918</i>	C = 18,0	C = 18,0	1,0	<0,001
PAI-1 675 5G>4G <i>rs1799889</i>	4G = 57,0	4G = 60,0	0,651	0,205

Полиморфизм V фактора (Лейден) является миссенс-мутацией, которая приводит к замене аминокислоты аргинин на глутамин, в результате чего происходит повышение резистентности фактора Va к активированному протеину C, где инактивация активной формы фактора V активированным протеином C замедляется в 10 раз, что способствует увеличению образования тромбина и влечет за собой гиперкоагуляцию и риск тромбообразования. Особенно высок риск тромбообразования у гомозиготных носителей мутации Лейден, при этом гетерозиготное носительство находится в зоне умеренного или низкого риска [6]. По данным проведенного нами исследования, Лейденская мутация встречалась с одинаковой частотой в обеих группах и составила 3,0 %. Гомозиготных аллельных вариантов выявлено не было, гетерозиготные варианты зарегистрированы у 5,0 % обследуемых. Полученные результаты соотносятся с данными по распространению аллеля A в европейской популяции (2,5 %).

Однонуклеотидные замены в генах F7 (*rs6046*), F13 (*rs5985*), FGB (*rs1800790*) плазменного звена гемостаза также могут вносить вклад с развитие протромбогенного состояния. Проведен ряд исследований, изучающих влияние полиморфизма данных генов на повышенную склонность к тромбообразованию. Так, одни исследования демонстрируют значимую роль однонуклеотидных замен в данных генах в развитии тромбозов, другие авторы не обнаруживают данной взаимосвязи [7]. Результаты нашего исследования не выявили статистически значимых различий по распространению полиморфизма указанных генов плазменного звена гемостаза в группах пациентов и здоровых участников.

Следующим этапом исследования явился анализ полиморфизма генов, кодирующих белки тромбоцитарного звена гемостаза. Частота аллеля C полиморфизма *rs5918* гена ITGB3, ответственного за синтез тромбоцитарного гликопротеина, в изучаемых группах составила 18,0 %. Полиморфный аллель T

полиморфизма *rs1126643* гена ITGA2 распространен в 36 % среди пациентов РЦАТТ и в 31 % среди здоровых добровольцев.

Фибринолитическое звено гемостаза в нашем исследовании представлено ингибитором активатора плазминогена I типа SERPINE1. Аллель 4G по *rs1799889* гена PAI-1 встречался в первой группе у 57 %, во второй группе – у 60 % участников. Известно, что полиморфизм *rs1799889* в промоторе гена PAI-1 приводит к повышению уровня PAI-1 и снижению фибринолитической активности крови. Данные о роли полиморфного аллеля 4G достаточно противоречивы. В отдельных исследованиях показана связь гомозиготного носительства генотипа 4G/4G и тромбоэмболических осложнений, при этом у гетерозиготных носителей такая связь не подтверждена. В других исследованиях показана взаимосвязь между носительством полиморфного аллеля 4G и развитием инфаркта миокарда, венозным тромбозом, ишемическим инсультом [1, 8].

Следующим этапом исследования явился сравнительный анализ частот распределения полиморфных аллелей генов системы гемостаза у пациентов и здоровых добровольцев, уроженцев Архангельской области. Парное сравнение частот полиморфных аллелей генов, кодирующих белки системы гемостаза, не выявило статистически значимых различий между двумя группами участников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что наследственная тромбофилия – это многофакторное состояние, и только совместное влияние факторов окружающей среды, образа жизни, фенотипа и генотипа может привести к развитию клинических проявлений. Генетическая склонность к тромбообразованию может быть реализована только при наличии традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [9, 10], что косвенно подтверждается результатами данного исследования – отсутствием статистически значимых

различий распространения полиморфизма генов системы гемостаза в группах пациентов с кардиоваскулярной патологией, отягощенным акушерским анамнезом и группой здоровых добровольцев.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A. et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;198(3):443–458. doi: 10.1111/bjh.18239.
2. Крючкова Н.М., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Максимов В.Н. Генетические факторы развития тромбоэмболии легочной артерии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(10):5173. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5173.
3. Гладких Н.Н., Шушанова А.С., Ягода А.В. Влияние проатерогенных факторов и генетической тромбофилии на тяжесть поражения коронарного русла у молодых больных инфарктом миокарда 1 типа. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2022;17(4):369–373. doi: 10.14300/mnnc.2022.17089.
4. Wen Y., He H., Zhao K. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2023. doi: 10.1007/s10815-023-02823-x.
5. Колосков А. В., Чернова Е. В. Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(3):250–257. doi: 10.25837/HAT.2019.63.13.004.
6. Spector E.B., Grody W.W., Matteson C.J. et al. Technical standards and guidelines: venous thromboembolism (Factor V Leiden and prothrombin 20210G > A testing): a disease-specific supplement to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories. *Genet Med.* 2005;7(6):444–453. doi: 10.1097/01.gim.0000172641.57755.3a.
7. Филиппова О.А., Вахлова И.В., Кузнецов Н.Н. et al. Ассоциация вариантов генов плазменного (FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 G>T (rs5985)), тромбоцитарного (ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918)), фибринолитического (PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889)) звеньев гемостаза с артериальными или венозными тромбозами у новорожденных: исследование «случай-контроль». *Педиатрическая фармакология.* 2020;17(5):437–444. doi: 10.15690/pf.v17i5.2163.
8. Мубарак Ш.Р., Бобоев К.Т. Клинико-генетические параллели ишемического инсульта и полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена PAI. *Вестник экстренной медицины.* 2020;6:42–46.
9. Wawrusiewicz-Kurylonek N., Krętownski A.J., Posmyk R. Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):198. doi: 10.1186/s12881-020-01136-5.
10. Mahmoodi B.K., Veeger N.J., Middeldorp S. et al. Interaction of Hereditary Thrombophilia and Traditional Cardiovascular Risk Factors on the Risk of Arterial Thromboembolism: Pooled Analysis of Four Family Cohort Studies. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(1):79–85. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001211.

REFERENCES

1. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A. et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;198(3):443–458. doi: 10.1111/bjh.18239.
2. Kryuchkova N. M., Chernova A. A., Nikulina S.Yu., Maksimov V.N. Genetic factors of pulmonary embolism development. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(10):5173. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2022-5173.
3. Gladkih N.N., Shushanova A.S., Yagoda A.V. The influence of proatherogenic factors and genetic thrombophilia on the severity of coronary artery disease in young patients with type 1 myocardial infarction. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of the North Caucasus.* 2022;17(4):369–373. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2022.17089.
4. Wen Y., He H., Zhao K. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2023. doi: 10.1007/s10815-023-02823-x.
5. Koloskov A.V., Chernova E.V. Clinical significance of factor V and prothrombin gene polymorphism. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology.* 2018;63(3):250–257. (In Russ.) doi: 10.25837/HAT.2019.63.13.004.
6. Spector E.B., Grody W.W., Matteson C.J. et al. Technical standards and guidelines: venous thromboembolism (Factor V Leiden and prothrombin 20210G > A testing): a disease-specific supplement to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories. *Genet Med.* 2005;7(6):444–453. doi: 10.1097/01.gim.0000172641.57755.3a.
7. Filippova O.A., Vahlova I.V., Kuznecov N.N. et al. Association of plasma gene variants (FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 G>T (rs5985)), platelet (ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918)), fibrinolytic (PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889)) links of hemostasis with arterial or venous thrombosis in newborns: a case-control study. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2020;17(5):437–444. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v17i5.2163.
8. Mubarakov Sh.R., Boboev K.T. Clinical and genetic parallels of ischemic stroke and plasminogen activator inhibitor gene polymorphism pai. *Vestnik ekstreimnoi meditsiny = The Bulletin of Emergency Medicine.* 2020;6:42–46. (In Russ.)
9. Wawrusiewicz-Kurylonek N., Krętownski A.J., Posmyk R. Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):198. doi: 10.1186/s12881-020-01136-5.
10. Mahmoodi B.K., Veeger N.J., Middeldorp S. et al. Interaction of Hereditary Thrombophilia and Traditional Cardiovascular Risk Factors on the Risk of Arterial Thromboembolism: Pooled Analysis of Four Family Cohort Studies. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(1):79–85. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001211.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Александра Сергеевна Воронцова – ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; ✉ baklab1gkb@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>

Надежда Александровна Воробьева – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; nadejdav0@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>

Алена Ивановна Воробьева – научный сотрудник, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; greenhamster@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4817-6884>

Елизавета Юрьевна Мельничук – ассистент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; melnichukelisaveta@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7000-5451>

Статья поступила в редакцию 26.12.2023; одобрена после рецензирования 03.03.2024; принята к публикации 04.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alexandra S. Vorontsova – Assistant at the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; ✉ baklab1gkb@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>

Nadezhda A. Vorobyova – MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; nadejdav0@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>

Alyona I. Vorobyova – Researcher, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; greenhamster@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4817-6884>

Elizaveta Yu. Melnichuk – Assistant at the Department of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; melnichukelisaveta@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-7000-5451>

The article was submitted 26.12.2023; approved after reviewing 03.03.2024; accepted for publication 04.06.2024.

Дебитометрия и ферментная активность желчи при билиарном остром панкреатите

Евгений Романович Балацкий¹✉, Михаил Васильевич Юренко²,
Алексей Владимирович Коноваленко¹

¹Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

²Центральная городская клиническая больница № 16, Донецк, Россия

Аннотация. В статье представлены данные анализа дебита и уровня амилазы желчи у 56 больных с билиарным острым панкреатитом различной степени тяжести (по данным экспресс-оценки) и холецистолитиазом, оперированных по срочным показаниям. Дебит желчи более 500 мл в сутки соответствует легкой степени тяжести (Ш = 4,000; ДИ = 0,956–10,880; $p \leq 0,05$) и редко встречается при тяжелом течении заболевания (Ш = 0,133; ДИ = 0,022–0,515; $p < 0,05$). Дебит желчи менее 100 мл в сутки характерен только для тяжелого течения (Ш = 0,133; ДИ = 0,467–27,735; $p > 0,05$). Различия уровня альфа-амилазы желчи статистически значимы между легким и тяжелым течением билиарного острого панкреатита ($p = 0,000011$) и не значимы между средней тяжестью и тяжелым течением заболевания ($p = 0,146275$). При тяжелом течении и при средней тяжести заболевания снижение показателей альфа-амилазы происходило ступенчато, со значимыми перепадами на 2-е и 5-е сутки после операции. Показатели дебита и уровня альфа-амилазы желчи могут являться прогностическими критериями тяжести билиарного острого панкреатита.

Ключевые слова: билиарный острый панкреатит, дебит желчи, амилаза желчи

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-130-133>

The flowmetry and enzymatic activity of bile in biliary acute pancreatitis

Evgeny R. Balatskii¹✉, Mikhail V. Yurenko², Alexey V. Konovalenko¹

¹M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

²Central City Clinical Hospital No. 16, Donetsk, Russia

Abstract. The article presents data on the analysis of the flow rate and the level of bile amylase in 56 patients with biliary acute pancreatitis of varying severity (according to rapid assessment) and cholecystolithiasis operated on urgent indications. Bile flow of more than 500 mL per day corresponds to mild severity ($R = 4,000$; $CI = 0,956-10,880$; $p < 0,05$) and is rare in severe cases of the disease ($R = 0,133$; $CI = 0,022-0,515$; $p < 0,05$). Bile flow less than 100 mL per day is characteristic only for severe course ($R = 0,133$; $CI = 0,467-27,735$; $p > 0,05$). Differences in the level of bile alpha-amylase are statistically significant between mild and severe course of biliary acute pancreatitis ($p = 0,000011$) and are not significant between moderate and severe course of the disease ($p = 0,146275$). For severe and moderate disease, the decrease in alpha-amylase indicators occurred stepwise, with significant differences on days 2 and 5 after surgery. Indicators of bile flow rate and of alpha-amylase level can be prognostic criteria for the severity of biliary acute pancreatitis.

Keywords: biliary acute pancreatitis, bile flow rate, bile amylase

Острый панкреатит (ОП) занимает одно из лидирующих положений среди острых хирургических заболеваний с тенденцией к постоянному росту глобальной заболеваемости [1]. Заболевание имеет сложные механизмы этиологии и патогенеза с доминированием в последнее десятилетие желчнокаменной болезни и алкоголя среди этиологических факторов развития панкреатита [2, 3]. В клинических рекомендациях для острого панкреатита 2015–2021 (Россия) [4] и в Международной классификации болезней (МКБ) выделяется отдельная этиологическая форма – «билиарный острый панкреатит (БОП): желчнокаменный

панкреатит» (К 85.1). БОП занимает особое место в структуре ОП со своим набором проблем, касающихся, в первую очередь, выбора показаний и сроков оперативного лечения, иногда крайне противоречивых во множестве мировых рекомендаций [5].

Продолжающаяся дискуссия о сроках холецистэктомии при БОП все более склоняется в пользу ранней лапароскопической операции, особенно при легкой и среднетяжелой форме заболевания, эффективной как для лечения в остром периоде, так и для профилактики рецидивов [6, 7] «без увеличения сложности операции или периоперационных осложнений» [8].

Одно из принципиальных отличий БОП – нарушение билиарного пассажа с гипертензией, являющееся ведущим пусковым фактором развития заболевания и требующее поиска причин и их устранения на различных этапах лечения. Поэтому, наряду с холецистэктомией, наиболее важное место на различных этапах лечения занимает билиарная декомпрессия, особенно при наличии признаков нарушения пассажа желчи. Один из наиболее часто используемых методов билиарной декомпрессии – дренирование общего желчного протока (ОЖП) через культю пузырного протока после удаления желчного пузыря. Тем более что в большинстве случаев БОП протекает на фоне желчно-каменной болезни с превалированием острого воспалительного процесса именно в желчном пузыре. Ранняя билиарная декомпрессия способствует благоприятному течению БОП [9], а наличие дренажа во время операции, в послеоперационном периоде позволяет проводить дополнительные диагностические исследования как самой желчи, так и желчевыводящих путей. Наибольшая часть работ в этом направлении посвящена холангиографическим исследованиям, крайне редко исследуется ферментная активность и дебит желчи при билиарном остром панкреатите.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить дебит и уровень амилазы желчи в зависимости от степени тяжести билиарного острого панкреатита в раннем послеоперационном периоде.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании проведен анализ обследования и лечения 56 больных с БОП, находившихся в ГБУ ЦГКБ № 16 и ЦГКБ № 6 г. Донецка за период с 2015 по 2022 г., которым в комплексе лечения в срочном порядке выполнена лапароскопическая холецистэктомия и дренирование ОЖП через культю пузырного протока, что позволяло проводить мониторинг желчевыделения. Критерии включения: БОП с показаниями для срочного оперативного вмешательства; дренирование ОЖП через культю пузырного протока в комплексе оперативного пособия. Критерии исключения: больные с другими формами панкреатита; оперативные вмешательства отсроченные или без дренирования ОЖП.

Кроме стандартных методов обследования, включенных в клинические рекомендации, изучали дебит желчи в раннем послеоперационном периоде (IА фаза заболевания), ферментную активность желчи (уровень альфа-амилазы). В соответствии с клиническими рекомендациями для первичной ранней оценки тяжести острого панкреатита применяли шкалу критериев первичной экспресс-оцен-

ки тяжести острого панкреатита (СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе – 2006 г.). Статистическая обработка проведена с использованием программы «Медицинская статистика» с онлайн-сервисом StatTech, доступной для свободного пользования (medstatistic.ru).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные поступили в клинику в I (ранней) фазе течения БОП.

При первичной экспресс-оценке состояния степени тяжести БОП получено практически равномерное распределение: легкая степень выявлена у 20 больных, $(35,71 \pm 6,40) \%$, средняя степень – у 19 больных, $(33,93 \pm 6,33) \%$, тяжелое течение отмечено у 17 больных, $(30,36 \pm 6,14) \%$.

При изучении суточного дебита желчи (табл.) в раннем послеоперационном периоде значимые различия получены в двух подгруппах: 1) высокий дебит (>500 мл/сут.) характерен для легкой степени тяжести БОП ($Ш = 4,000$; $ДИ = 0,956-10,880$; $p \leq 0,05$); 2) высокий дебит (>500 мл/сут.) крайне редко отмечен при тяжелом течении БОП ($Ш = 0,133$; $ДИ = 0,022-0,515$; $p < 0,05$). Во всех остальных группах не получено значимых различий по уровню суточного дебита желчи в связи с тяжестью течения БОП, значения варьировали, но следует отметить, что дебит <100 мл выявлен только при тяжелом течении БОП при экспресс-оценке (2 больных). В последующем у одного из этих 2 больных с низким дебитом желчи развился тяжелый деструктивный панкреатит.

Нарастание дебита желчи в последующем наиболее быстро происходило у больных с легким течением БОП, со значимым увеличением объема к 4–5-м суткам, и наиболее медленно у больных с тяжелым течением БОП (рис. 1, табл.).

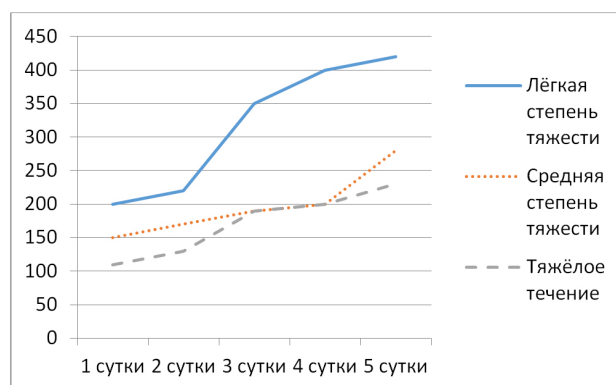


Рис. 1. Динамика дебита желчи, выделяемой по холедохостоме, в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от степени тяжести БОП (по шкале ординат средние значения объема желчи в мл)

Суточный дебит желчи при различной степени тяжести БОП в раннем послеоперационном периоде

Суточный дебит желчи по холедохостоме	Легкой степени БОП, n = 20 (35,71 %)	Средней степени БОП, n = 19 (33,93 %)	Тяжелой степени БОП, n = 17 (30,36 %)	Всего (%), n = 56
<100 мл	0	0	2 (Ш = 0,133; ДИ = 0,467–27,735; p > 0,05)	2 (3,57)
100–300 мл	1 (Ш = 0,053; ДИ = 0,042–3,199; p > 0,05)	2 (Ш = 0,118; ДИ = 0,156–4,355; p > 0,05)	4 (Ш = 0,308; ДИ = 0,546–8,495; p > 0,05)	7 (12,5)
300–500 мл	3 (Ш = 0,176; ДИ = 0,114–1,715; p > 0,05)	4 (Ш = 0,267; ДИ = 0,192–2,318; p > 0,05)	9 (Ш = 1,125; ДИ = 0,922–8,577; p > 0,05)	16 (28,57)
>500 мл	16 (Ш = 4,000; ДИ = 0,956–10,880; p ≤ 0,05)	13 (Ш = 2,167; ДИ = 0,581–5,257; p > 0,05)	2 (Ш = 0,133; ДИ = 0,022–0,515; p < 0,05)	31 (55,36)

Примечание: оценивали средний суточный дебит желчи за первые 2 суток после дренирования ОЖП. Шанс в ячейках рассчитывали по отношению наличия фактора в каждой подгруппе по степени тяжести к общему результату наличия признака (суточный дебит) в группе. Значение критерия χ^2 для многопольной таблицы составляет 21,016, связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0,01$.

В некоторых случаях динамика дебита желчи опережала клинические проявления БОП. Так, при детальном анализе у одного больного с клинически легким БОП и дебитом желчи за первые 2 суток в пределах 100–300 мл/сут. отмечено ухудшение состояния с последующим прогрессированием заболевания. И, напротив, у двух больных с исходным клинически тяжелым БОП (при экспресс-оценке), но дебитом желчи более 500 мл/сут., равно, как и у 9 больных с дебитом в интервале 300–500 мл/сут., наступила быстрая регрессия заболевания.

В более поздние сроки динамика желчевыделения была вариабельной и зависела от многочисленных факторов, связанных, в первую очередь, с восстановлением пассажа желчи и регрессией ОП. Дренаж, установленный через культю пузырного протока, позволял проводить не только мониторинг желчевыделения, но и санировать ОЖП, выполнять холангиографические исследования, осуществлять длительную декомпрессию. В отличие от других антеградных методов дренирования, таких как холецистостомия, чреспеченочная холангиостомия, проведение дренажа через культю пузырного протока обеспечивает длительное, устойчивое, герметичное его функционирование.

Изучение ферментной активности желчи (уровень альфа-амилазы) показало снижение к субнормальным значениям данного показателя к 5–6-м суткам, особенно при легкой и средней тяжести течения БОП (рис. 2). Показатели уровня альфа-амилазы желчи коррелировали в раннем периоде с динамикой изменения данного показателя в других средах (в крови, моче, в выпоте из брюшной полости в течение первых 2 суток). При легкой степени тяжести БОП уровень альфа-амилазы желчи изначально в среднем составлял (430,00 ± 50,04) Ед/л (Me = 420 Ед/л).

Снижение уровня фермента при легком течении БОП происходило плавно, без резких скачков. При средней тяжести течения БОП уровень альфа-амилазы желчи изначально в среднем составлял (1467,00 ± 143,14) Ед/л (Me = 1400 Ед/л). Снижение

уровня фермента чаще всего (по данным средних показателей посуточного мониторинга) происходило ступенчато со значимыми перепадами на 2-е и 4-е сутки после операции. При тяжелом течении БОП уровень альфа-амилазы желчи изначально в среднем составлял (1880,00 ± 230,43) Ед/л (Me = 1725 Ед/л). Различия уровня альфа-амилазы желчи статистически значимы между легким и тяжелым течением БОП ($p = 0,000011$) и не значимы между средней тяжестью и тяжелым течением БОП ($p = 0,146275$). При тяжелом течении БОП, как и при средней тяжести заболевания, снижение показателей альфа-амилазы происходило ступенчато, с существенными перепадами на 2-е и 5-е сутки после операции. В эти периоды перепадов уровень альфа-амилазы в желчи снижался в среднем на сутки ранее, чем в крови.

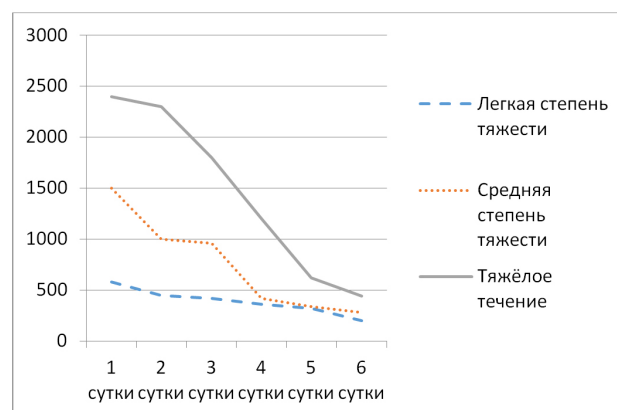


Рис. 2. Динамика уровня альфа-амилазы желчи, выделяемой по холедохостоме в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от степени тяжести БОП (по шкале ординат средние значения альфа-амилазы в Ед/л)

Умер 1 больной на 8-е сутки с изначально тяжелым БОП на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности, в том числе фульминантной

печеночной недостаточности, с резким снижением дебита желчи, в среднем ($86,25 \pm 8,79$) мл/сут. за период лечения, $Me = 85$ мл/сут., и крайне высокой ферментной активностью желчи ($2310,00 \pm 163,23$) Ед/л; $Me = 2200$ Ед/л. При аутопсии выявлен панкреонекроз без признаков блока ОЖП и панкреатического протока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дренирование желчевыводящих путей, изучение состояния желчи и билиарного тракта являются важными компонентами в комплексном лечении и прогнозировании течения БОП. Низкий дебит желчи <100 мл в первые сутки после дренирования желчевыводящих путей характерен для тяжелого течения БОП и, напротив, дебит >500 мл желчи в сутки характерен для легкой степени тяжести заболевания. Показатели уровня альфа-амилазы желчи коррелируют со степенью тяжести БОП в ранней фазе заболевания, снижение уровня фермента происходит плавно при легкой степени тяжести и с перепадами снижения на 2-е и 4–5-е сутки при средней степени и тяжелом течении заболевания. Показатели уровня дебита и активности амилазы желчи можно отнести к одним из прогностических критериев течения БОП. Перспективы дальнейшего изучения проблемы могут лежать в плоскости изучения связи показателей дебитометрии, ферментной активности желчи с функциональной активностью печени, уровнем билиарной гипертензии при различных формах БОП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Alzerwi N. Surgical management of acute pancreatitis: Historical perspectives, challenges, and current ma-

na-gement approaches. *World J Gastrointest Surg.* 2023;15(3): 307–322. doi: 10.4240/wjgs.v15.i3.307.

2. Jee Sh.L., Jarmin R., Lim K.F., Raman K. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study. *Asian Journal of Surgery.* 2018;41(1):47–54. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.07.010.

3. Hamada S., Masamune A., Kikuta K. et al. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas.* 2014;43(8):1244–1248. doi: 10.1097/MPA.0000000000000200.

4. Iannuzzi J.P., King J.A., Leong J.H. et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2022;162(1):122–134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.

5. Clinical guidelines: Acute pancreatitis. Russian Society of Surgeons. 2015. Updated December 4, 2021. (In Russ.).

6. Szatmary P., Grammatikopoulos T., Cai W. et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2022;82:1251–1276. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4.

7. Faur M., Fleaca S.R., Gherman C.D. et al. Optimal Timing and Outcomes of Minimally Invasive Approach in Acute Biliary Pancreatitis. *Med Sci Monit.* 2022;7(28):e937016. doi: 10.12659/MSM.937016.

8. Эктов В.Н., Федоров А.В. Диагностика и выбор тактики лечения при остром билиарном панкреатите. *Эндоскопическая хирургия.* 2023;29(2):66–72. doi: 10.17116/endoskop20232902166.

9. Yuana X., Xub B., Wongc M. et al. The safety, feasibility, and cost-effectiveness of early laparoscopic cholecystectomy for patients with mild acute biliary pancreatitis: A meta-analysis. *The Surgeon.* 2021;19(5):287–296. doi: 10.1016/j.surge.2020.06.014.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Е.Р. Балацкий – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии № 2, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; ev.balatskij@ya.ru

М.В. Юренко – врач-хирург, центральная городская клиническая больница № 16, Донецк, Россия; mvyurenko@mail.ru

А.В. Коноваленко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии № 2, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; alex.konovalenko@gmail.com

Статья поступила в редакцию 26.01.2024; одобрена после рецензирования 27.02.2024; принята к публикации 04.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

E.R. Balatskij – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery No. 2, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; ev.balatskij@ya.ru

M.V. Yurenko – Surgeon, Central City Clinical Hospital No. 16, Donetsk, Russia; mvyurenko@mail.ru

A.V. Konovalenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery No. 2, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; alex.konovalenko@gmail.com

The article was submitted 26.01.2024; approved after reviewing 27.02.2024; accepted for publication 04.06.2024.

Морфофункциональная характеристика печени после введения аскорбиновой кислоты в модели лучевого гепатита

Г.А. Демяшкин^{1,2} ✉, В.А. Якименко², М.А. Вадюхин², А.А. Китиева², Н.В. Васильева²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Обнинск, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация. Введение. Лучевой гепатит развивается как при непосредственном облучении злокачественных новообразований печени, так и органов брюшной полости. Важной задачей современной радиобиологии является разработка методов профилактики острых и хронических постлучевых осложнений, например, введением протекторов. **Материалы и методы.** Крысы породы Вистар ($n = 40$) были поделены на группы: I – контрольная ($n = 10$); II ($n = 10$) – облучение электронами; III ($n = 10$) – введение аскорбиновой кислоты до облучения электронами; IV ($n = 10$) – введение аскорбиновой кислоты. Проводили биохимический анализ крови, анализ оксидантного статуса, морфологическое, морфометрическое и статистическое исследование. **Результаты.** В III группе отмечали менее выраженное изменение основных морфологических и морфометрических показателей по сравнению со II группой; показатели биохимического анализа и оксидантного статуса приближались к контрольным значениям. **Выводы.** По результатам проведенного исследования выявили, что локальное облучение электронами через неделю приводит к нарушению гистоархитектоники печени, а введение аскорбиновой кислоты снижает глубину и диапазон постлучевого гепатита.

Ключевые слова: лучевой гепатит, облучение электронами, гепатоцит, аскорбиновая кислота, радиопротекторы

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Morphofunctional characteristics of the liver after administration of ascorbic acid in a model of radiation hepatitis

G.A. Demyashkin^{1,2} ✉, V.A. Yakimenko², M.A. Vadyukhin², A.A. Kitieva², N.V. Vasilyeva²

¹ National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Introduction: Radiation-induced hepatitis develops both with direct irradiation of malignant neoplasms of the liver and abdominal organs. An important task of modern radiobiology is the development of methods for the prevention of acute and chronic post-radiation complications, for example, the injections of protectors. **Materials and methods:** Wistar rats ($n = 40$) were divided into groups: I – control ($n = 10$); II ($n = 10$) – electron irradiation; III ($n = 10$) – injection of ascorbic acid before electron irradiation; IV ($n = 10$) – injection of ascorbic acid. A biochemical blood test, oxidative status analysis, morphological, morphometric and statistical studies were carried out. Results: In group III, a less pronounced change in the main morphological and morphometric parameters was noted compared to group II; indicators of biochemical analysis and oxidative status approached control values. **Conclusions:** According to the results of the study, it was revealed that local irradiation with electrons after a week leads to disruption of the histoarchitecture of the liver, and the injection of ascorbic acid reduces the depth and range of radiation-induced hepatitis.

Keywords: radiation-induced hepatitis, electron irradiation, hepatocyte, ascorbic acid, radioprotectors

Лучевой гепатит развивается как при непосредственном облучении злокачественных новообразований печени, так и органов брюшной полости. Кроме того, радиационно-индуцированная дисфункция печени может развиваться при воздействии радиации на организм человека вследствие техногенных катастроф. Контроль радиоактивности регламентируется множеством документов, однако меры профилактики и лечения острой и хронической лучевой болезни еще нуждаются в уточнении и оптимизации [1, 2].

В некоторых исследованиях продемонстрировано изменение гистоархитектоники печени при использовании X- или γ -облучения. Воздействие γ -излучения в дозе 30 Гр в 5–10 % случаев приводит к поражению печени, а увеличение дозы до 43 Гр – в 50 % случаев. Эффективной при радиотерапии рака печени считается доза выше 60 Гр, однако она увеличивает риск летальности до 76 % из-за постлучевой печеночной недостаточности. К настоящему времени не существует эффективного лечения лучевого гепатита, который

приводит к необратимой печеночной недостаточности и смерти [3]. Однократное X-облучение уже в дозе 8 Гр приводит к отеку гепатоцитов, множественным геморрагиям и застою синусоидов [3]. В другом исследовании, воздействие однократного общего γ -облучения даже в низкой дозе (4 Гр) вызывало повреждения на клеточном и субклеточном уровнях: разрушение структуры ДНК и митохондрий, приводящее к апоптозу гепатоцитов [4].

Исследования воздействия электронов на печень в современной специализированной литературе единичны, а их результаты, как правило, противоречивы. Необходимо проведение комплексной морфофункциональной оценки изменений паренхимы печени с выявлением степени сенсбилизации гепатоцитов к ИИ вне опухоли, а также при облучении злокачественных новообразований соседних органов. Не менее важной задачей современной радиобиологии является разработка методов профилактики острых и хронических постлучевых осложнений, например, введение протекторов и др.

Известно, что эффекты ионизирующего излучения опосредованы прямым (разрывы и сшивки ДНК) и косвенным (оксидативный стресс) путями [5]. При разработке методов профилактики лучевой болезни точкой приложения протекторных средств являются именно косвенные эффекты: антиоксиданты наиболее выражено снижают концентрацию свободных радикалов, способных повреждать органы и ткани локально или системно (при распространении в кровотоке) [6]. В качестве препарата, снижающего степень лучевого гепатита и печеночной недостаточности, была выбрана аскорбиновая кислота, обладающая доказанным антиоксидантным свойством [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Морфологическая оценка печени после введения аскорбиновой кислоты в модели лучевого гепатита.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Крысы породы Вистар (*Rattus Wistar*; $n = 40$) были поделены на четыре экспериментальные группы:

- I – контрольная ($n = 10$), которым вводили раствор NaCl 0,9%-й;

- II ($n = 10$) – фракционное локальное облучение электронами в суммарной облучающей дозе (СОД) 30 Гр;

- III ($n = 10$) – интраперитонеальное введение аскорбиновой кислоты в дозе 50 мг/кг за 1 ч до локального облучения электронами в СОД 30 Гр;

- IV ($n = 10$) – интраперитонеальное введение аскорбиновой кислоты в дозе 50 мг/кг.

Локальное облучение электронами животных проводили на линейном акселераторе NOVAC-11. Животных всех групп (I–IV) выводили из эксперимента путем введения высоких доз анестетика через неделю после последней фракции. Все манипуляции выполняли согласно «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ЕЭС, Страсбург, 1985) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Биохимический анализ сыворотки крови. В крови, полученной от животных, измеряли уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина при помощи биохимического анализатора.

Исследование маркеров оксидативного стресса. Ткани печени (200 мг) гомогенизировали и центрифугировали в течение 5 мин при 1000 g на ледяной бане для получения 10%-го гомогената. Гомогенат подвергали центрифугированию, производили забор супернатанта для дальнейшего анализа. Уровни малонового диальдегида (MDA) и супероксиддисмутазы (SOD) были анализированы в соответствии с требованиями набора ELISA kit (Lifespan Biosciences, USA).

Гистологическое исследование. Фрагменты печени фиксировали в растворе забуференного формалина, после проводки в автоматическом режиме заливали в парафиновые блоки, готовили серийные срезы (толщиной 2 мкм), депарафинировали, дегидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические микропрепараты изучали под микроскопом Leica DM2000 с микрофотосъемкой. Использовали установленные гистологические критерии для оценки степени повреждения печени в баллах [8] (табл. 1).

Морфометрическое исследование. Морфометрический анализ проводили в 10 случайно выбранных полях зрения микроскопа при увеличении $\times 400$ в 5 рандомных срезах с каждого образца с использованием анализатора изображений Leica Application Suite (LAS) Version 4.9.0 и компьютерной программы Image J. При этом рассчитывали следующие параметры: объемную плотность гепатоцитов, средний диаметр гепатоцита (в мкм), средний диаметр центральной вены (в мкм), количество клеток Купфера (в 1 cm^2).

Полученные в результате подсчета данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Данные выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Сравнения проводились с использованием дисперсионного анализа. Проведен анализ с использованием теста Крускал – Уоллиса и *U*-теста Манна – Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Таблица 1

Индекс гистологической активности для оценки фрагментов печени (по Knodell с изм.)

I	Перипортальный ± мостовидный некроз	Балл	II	Дистрофия, атрофия, некроз гепатоцитов	Балл	III	Инфильтрация портальных трактов	Балл	IV	Фиброз	Балл
A	нет	0	A	нет	0	A	нет портального воспаления	0	A	нет	0
B	слабый некроз	1	B	слабая (ацидофильные тельца, баллонная дистрофия, фокальные некрозы гепатоцитов менее чем в 1/3 печеночных долек)	1	B	слабая (распределение воспалительных клеток менее чем в 1/3 портальных трактов)	1	B	перипортальный фиброз	1
C	умеренный некроз менее 50 % окружности портальных трактов	3	C	умеренная (затрагивает от 1/3 до 2/3 печеночных долек)	3	C	умеренная (увеличение количества воспалительных клеток в 1/3-2/3 доле портальных трактов)	3	C	мостовидный фиброз (портально-портальный или портально-центральный)	3
D	значительный некроз более чем 50 % окружности портальных трактов	4	D	выраженная (более 2/3 печеночных долек)	4	D	выраженная (плотная воспалительная инфильтрация более чем в 2/3 портальных трактов)	4	D	цирроз	4
E	умеренный некроз + мостовидный некроз	5									
F	значительный некроз + мостовидный некроз	6									
G	мультилобулярный некроз	10									

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Биохимический анализ крови. Через неделю после воздействия фракционного локального облучения электронами во II группе обнаружено увеличение показателей аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспар-

атаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина по сравнению с контрольными значениями. В то же время наблюдали менее выраженное увеличение перечисленных показателей в группе, в которой вводили аскорбиновую кислоту (табл. 2).

Таблица 2

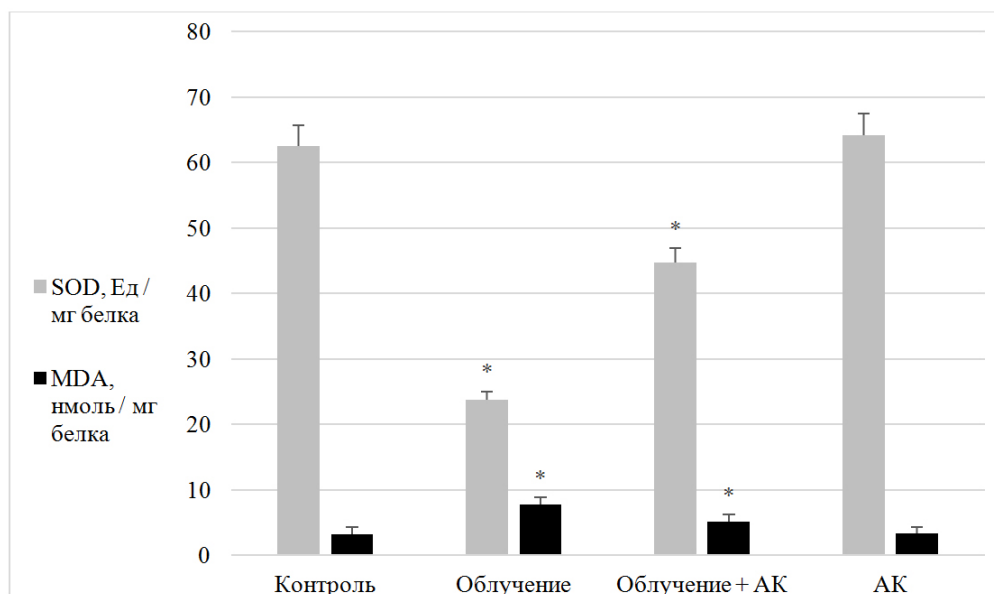
Показатели биохимического анализа крови контрольной и опытных групп

Группа	АлАТ, Ед./л	АсАТ, Ед./л	ЩФ, Ед./л	Билирубин, мкмоль/л
Контроль	30,3 ± 0,9	148,2 ± 3,3	24,6 ± 0,5	6,9 ± 0,3
Облучение	73,4 ± 2,1a	179,3 ± 3,5a	68,3 ± 1,1a	11,1 ± 0,5a
Облучение + АК	44,6 ± 1,3b	167,6 ± 3,4b	42,1 ± 0,8b	8,6 ± 0,4 b
АК	29,4 ± 0,7	143,4 ± 3,3	26,7 ± 0,6	6,8 ± 0,3

Примечание: данные представлены в виде средних значений (диапазон), проведены тест Крускал – Уоллиса и U-тест Манн – Уитни. Статистическая достоверные различия по сравнению с контролем в группах Облучение (a) и Облучение + АК (b); p < 0,05.

Оценка оксидантного статуса. В гомогенате тканей печени после фракционного облучения электронами в дозе 30 Гр обнаружили увеличение уровня малонового диальдегида (MDA) в 2,4 раза и снижение уровня супероксиддисмутазы (SOD) в 2,6 раза по сравнению с контролем. Менее выра-

женные изменения MDA и SOD обнаружили в III группе: увеличение MDA в 1,6 раза и уменьшение SOD в 1,4 раза по сравнению со значениями контрольной группы. В IV группе не наблюдали достоверного изменения уровней SOD и MDA по сравнению с контролем (рис. 1).



* Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Рис. 1. Показатели супероксиддисмутазы (SOD) и малонового диальдегида (MDA) в гомогенатах печени контрольной и опытных групп

Гистологическое исследование. В контрольной группе отмечали нормальную гистоархитектонику печеночной паренхимы: печеночные балки, радиально отходящие от центральной вены, с гепатоцитами полигональной формы и центрально расположенным крупным ядром. Между печеночными балками расположены единичные клетки Купфера, выстилающие синусоиды. Оценка по шкале НАИ составила 0 баллов (рис. 2).

В группе фракционного локального облучения электронами в СОД 30 Гр через неделю наблюдали мелкие кисты; баллонную дистрофию большин-

ства гепатоцитов (вакуолизацию цитоплазмы и пикноз ядер), преимущественно в зоне III; фокальную атрофию $1/3-2/3$ части печеночных долек; умеренный частичный некроз (менее 50 % окружности большинства портальных трактов); клеточную воспалительную инфильтрацию $1/3-2/3$ части портальных трактов (в том числе мононуклеарными клетками); фиброз отсутствовал (по шкале НАИ, в среднем, 9 баллов). Кроме того, обнаружили расширение и застой синусоидов, гиперплазия клеток Купфера, перисинусоидальные кровоизлияния, гиперплазию стенки желчных протоков (рис. 2).

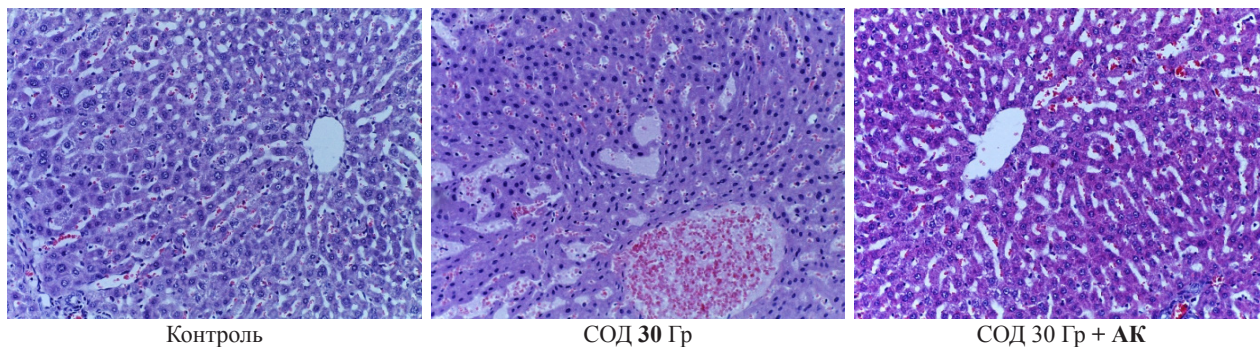


Рис. 2. Печень контрольной и опытных групп. Окрашивание гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$

Введение аскорбиновой кислоты в III группе привело к менее выраженному повреждению печени в соответствии с морфологическими критериями: фокальную атрофию и вакуолизацию цитоплазмы некоторых гепатоцитов (менее чем в $1/3$ части печеночных долек),

воспалительный инфильтрат занимал менее $1/3$ части портальных трактов, фиброз отсутствовал (по шкале НАИ, в среднем, 4 балла) (рис. 2).

Достоверных различий в морфологической картине IV группы по сравнению с контролем не выявили.

Морфометрическое исследование. При морфометрическом исследовании печени через неделю после фракционного локального облучения электронами в СОД 30 Гр обнаружили резкое снижение объемной плотности (уменьшение количества гепатоцитов на единицу объема) и диаметра гепатоцитов, что сопровождалось расширением диаметра центральной вены (в 4,3 раз) и гиперплазией клеток Купфера по сравнению с контрольными значениями (табл. 3).

Предлучевое введение аскорбиновой кислоты через неделю после фракционного локального облучения электронами в СОД 30 Гр привело к менее выраженному снижению объемной плотности и диаметра гепатоцитов и незначительному увеличению диаметра центральной вены (в 2,3 раз) и количества клеток Купфера по сравнению с контрольными значениями. В IV группе не обнаружили достоверной разницы в исследуемых морфометрических параметрах по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Таблица 3

Морфометрические показатели печени контрольной и опытных групп

Группа	Объемная плотность гепатоцитов	Диаметр гепатоцита, мкм	Диаметр центральной вены, мкм	Количество клеток Купфера, в 1 см ²
Контроль	0,794 ± 0,004	1,1 ± 0,04	5,6 ± 0,05	4825,3 ± 9,2
Облучение	0,539 ± 0,002a	2,9 ± 0,05a	24,3 ± 0,6a	7274,2 ± 37,8a
Облучение + АК	0,681 ± 0,003b	1,7 ± 0,04b	12,8 ± 0,3b	5961,9 ± 23,5b
АК	0,789 ± 0,004	1,1±0,03	5,7 ± 0,05	4812,7 ± 14,7

Примечание: данные представлены в виде средних значений (диапазон), проведены тест Крускал – Уоллиса и U-тест Манн – Уитни. Статистическая достоверные различия по сравнению с контролем в группах Облучение (a) и Облучение + АК (b); p < 0,05.

Настоящая работа посвящена структурно-функциональному исследованию протективного эффекта аскорбиновой кислоты на печень в модели лучевого гепатита, индуцированного фракционным облучением электронами в СОД 30 Гр.

В процессе развития постлучевых поражений выделяют две фазы: воспалительную (раннюю) и фибропластическую (позднюю) [9]. В настоящем исследовании уделено внимание воспалительной фазе, развивающейся после воздействия на печень локального облучения электронами в СОД 30 Гр – лучевому гепатиту. Радиационно-индуцированное повреждение печени было подтверждено в соответствии с общепринятыми гистологическими критериями [8].

Биохимический анализ крови после локального облучения электронами в СОД 30 Гр демонстрировал увеличение концентраций индикаторных (АлАТ, АсАТ) и экскреторных (ЩФ) ферментов печени, а также общего билирубина. Такие изменения свидетельствуют о функциональной несостоятельности печени, вероятно связанной с развитием патологических лабораторных синдромов цитолиза (АлАТ, АсАТ) и холестаза (ЩФ, билирубин) в результате радиационно-индуцированной гибели гепатоцитов. Помимо прямого воздействия электронов на ДНК гепатоцитов, существует косвенный механизм, который заключается в генерации высоких концентраций активных форм кислорода, реактивных форм азота, продуктов перекисного окисления липидов и других свободных радикалов

[5]. Это приводит к развитию оксидативного стресса и истощению антиоксидантной системы. Лабораторно это подтверждено интенсификацией перекисного окисления липидов (уровень малонового диальдегида в гомогенате печени) и угнетением антиоксидантной защиты (снижение концентрации одного из наиболее важных ферментов – супероксиддисмутазы). Аналогичные, однако более выраженные, результаты были получены другими авторами при использовании γ-излучения [10]. Кроме того, не исключено влияние ионизирующего излучения на сосуды с развитием вторичного ишемического повреждения печени.

Так, принимая во внимание отсутствие эффективных методов защиты ДНК от прямого воздействия ионизирующего излучения, большинство исследований направлено на разработку методов профилактики и лечения косвенного радиационно-индуцированного повреждения органов. В этом контексте используются протекторные препараты, наиболее известными из которых являются антиоксиданты, например, аскорбиновая кислота.

Предлучевое введение аскорбиновой кислоты способствует снижению генерации токсичных свободных радикалов (относительно низкие уровни MDA) и предотвращает развитие оксидативного стресса, поддерживая состоятельность антиоксидантной системы (уровень SOD практически приближался к контрольным значениям). Это привело к уменьшению степени постлучевого повреждения

печени и замедлению гибели гепатоцитов, что подтверждено результатами морфологического, морфометрического и биохимического исследований, позволяя говорить о возможном протективном действии аскорбиновой кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам морфофункционального исследования печени выявили, что локальное облучение электронами в СОД 30 Гр через неделю приводит к нарушению гистоархитектоники с развитием лучевого гепатита. Введение аскорбиновой кислоты снижает глубину и диапазон радиационно-индуцированного повреждения, усиливает эффективность антиоксидантной защиты.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности. Серия норм безопасности МАГАТЭ. No. GSR Part 3. Safety Standards Series. 2015. 477 с. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1578_R_web.pdf.
2. Singh V.K., Seed T.M. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):317–337. doi:10.1080/14656566.2019.1702968.
3. Yang W., Shao L., Zhu S. et al. Transient Inhibition of mTORC1 Signaling Ameliorates Irradiation-Induced Liver Damage. *Front Physiol*. 2019;10:228. doi: 10.3389/fphys.2019.00228.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Григорий Александрович Демьякин – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва; заведующий отделом патоморфологии, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Обнинск, Россия; ✉ dr.dga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Владислав Андреевич Якименко – врач анестезиолог-реаниматолог, аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; Yavladislav87@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2308-6313>

Матвей Анатольевич Вадюхин – студент института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; vma20@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>

Алина Алихановна Китиева – студент института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; kitievalina@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-7422-4855>

Наталья Васильевна Васильева – студентка института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; Vaasilevaan@ya.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3536-1496>

4. Abdel-Aziz N., Haroun R.A., Mohamed H.E. Low-Dose gamma radiation modulates liver and testis tissues response to acute whole body irradiation. *Dose Res-ponse*. 2022;20(2): 15593258221092365. doi: 10.1177/15593258221092365.

5. Reisz J.A., Bansal N., Qian J. et al. Effects of ionizing radiation on biological molecules--mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(2):260–292. doi:10.1089/ars.2013.5489

6. Campesi I., Brunetti A., Capobianco G., et al. Sex differences in x-ray-induced endothelial damage: effect of taurine and n-acetylcysteine. *antioxidants*. 2023;12:77. doi: 10.3390/antiox12010077.

7. Attia A.A., Hamad H.A., Fawzy M.A. et al. The Prophylactic Effect of Vitamin C and Vitamin B12 against Ultraviolet-C-Induced Hepatotoxicity in Male Rats. *Molecules*. 2023;28(11):4302.

8. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–435. doi: 10.1002/hep.1840010511.

9. Straub J.M., New J., Hamilton C.D. et al. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(11):1985–1994. doi:10.1007/s00432-015-1974-6.

10. Azab K.S., Maarouf R.E., Abdel-Rafei M.K. et al. Withania somnifera (Ashwagandha) root extract counteract acute and chronic impact of γ -radiation on liver and spleen of rats. *Hum Exp Toxicol*. 2022;41:9603271221106344. doi: 10.1177/09603271221106344.

Статья поступила в редакцию 09.11.2023; одобрена после рецензирования 05.03.2024; принята к публикации 04.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Grigory A. Demyashkin – MD, Head of the Laboratory of Histology and Immunohistochemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow; Head of the Department of Pathomorphology, National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia; ✉ dr.dga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Vladislav A. Yakimenko – anesthesiologist-intensive care physician, postgraduate student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; Yavladislav87@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2308-6313>


Matvey A. Vadyukhin – a student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; vma20@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>

Alina A. Kitieva – student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; kitievalina@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-7422-4855>

Natalia V. Vasilyeva – student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; Vaasilevaan@ya.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3536-1496>

The article was submitted 09.11.2023; approved after reviewing 05.03.2024; accepted for publication 04.06.2024.

Ближайшие и отдаленные результаты закрытия функционирующей одноствольной илеостомы

Виктор Ардоваздович Зурнаджьянц , Элдар Абдурагимович Кчибеков, Ибрагим Саладинович Дадаев

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель: изучить и оценить ближайшие и отдаленные результаты после выполнения реконструктивно-восстановительных операций по ликвидации функционирующих илеостом. **Материалы и методы.** Нами прооперировано 30 больных с функционирующими одноствольными илеостомами за 2019–2022 г. Все вмешательства были выполнены в плановом порядке. Средний возраст пациентов на момент реконструктивно-восстановительных операций был в интервале от 35 до 72 лет. Мужчин было 18, женщин 12. **Результаты.** При использовании в клинической практике разработанного нами метода арефлюксного тонко-толстокишечного анастомоза в раннем послеоперационном периоде наблюдался парез кишечника и серомы послеоперационной раны, которые были разрешены консервативными мероприятиями. В отдаленном послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. **Выводы.** Разработанный клапанный, арефлюксный тонко-толстокишечный анастомоз препятствует рефлюксу содержимого толстой кишки в тонкую, тем самым предотвращая развития синдрома избыточного бактериального роста и число послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: анастомоз, несостоятельность анастомоза, инвагинационный анастомоз, тонко-толстокишечный анастомоз, илеостома, формирование, ликвидация

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Immediate and long-term results of closure of a functioning single-stem ileostomy

Viktor A. Zurnadzhants , Eldar A. Kichibekov, Ibrahim S. Dadaev

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The aim of the work was to study and evaluate the immediate and long-term results after performing reconstructive and reconstructive operations to eliminate functioning ileostomes. **Materials and methods:** We operated on 30 patients with functioning single-stem ileostomes in 2019–2022. All interventions were performed as planned. The average age of patients at the time of reconstructive and reconstructive operations was in the range from 35 to 72 years. There were 18 men and 12 women. **Results:** When using in clinical practice the method of areflux small-colonic anastomosis developed by us in the early postoperative period, intestinal paresis and seromas of the postoperative wound were observed, which were resolved by conservative measures. No complications were observed in the long-term postoperative period. **Conclusions:** The developed valvular, areflux small-colonic anastomosis prevents reflux of the contents of the colon into the small intestine, thereby preventing the development of SIBR and the number of postoperative complications.

Keywords: anastomosis, anastomosis failure, invagination anastomosis, small-colon anastomosis, ileostomy, formation, elimination

Илеостомиа – выведение терминальной петли тонкого кишечника на переднюю брюшную стенку, через сформированный кожно-брюшинный канал, она может быть временной или постоянной, концевой или петлевой.

Для отключения приводящего участка кишечника из естественного пассажа химуса на определенный срок используют различные методы формирования превентивных энтеростом, которые требуют восстановительный этап операции по истечении определенного периода, для физиологичного пассажа химуса по кишечной трубке [1].

Дерматит, возникающий при формировании илеостом, требует частой смены калоприемников и соблюдение диетических рекомендаций, что снижает качество жизни пациентов [2]. Для возвращения больного к комфортному образу жизни и восстановлению трудоспособности, а также исключения эмоционального и общественного дискомфорта высока необходимость реконструктивно-восстановительных операций, включающих закрытие функционирующих стом [3].

Авторами рекомендуется различные сроки выполнения восстановительного этапа операции,

которые варьируют от 1 до 6 месяцев, в зависимости от основного и сопутствующих заболеваний [4, 5].

При этом некоторые исследователи придерживаются сроков выполнения восстановительных операций 5–6 месяцев. Основные причины: если сроки превышают 6 месяцев, то дисбаланс соотношения агрессивной, условно-патогенной и факультативной микрофлоры увеличивается, что нарушает качественный состав биофлоры в отводящей кишке [6]; при длительно отключенном участке толстого кишечника могут развиваться воспалительно-деструктивные изменения, представленные эрозивно-язвенным колитом, что может негативно сказаться на восстановительном этапе операции [7].

Кроме того, для профилактики развития грубых спаечных процессов в брюшной полости после первичной операции рекомендуется выполнение восстановительных операций по истечении полугода [8].

Некоторые хирурги, ссылаясь на многофакторный анализ, придерживаются выполнения реконструктивных операций в раннем восстановительном периоде от 7 до 10 суток, что, по их мнению, уменьшает риск послеоперационных осложнений [9].

При установлении сроков второго этапа оперативного вмешательства необходим индивидуальный подход к каждому пациенту, который заключается в следующем: состояние пациента по основному заболеванию и сопутствующему коморбидному фону, включая психическое состояние, которое может отрицательно повлиять на исход операции; анестезиологический риск должен быть минимизированным; в предоперационной подготовке необходимо добиться снижения роста патогенных микроорганизмов, ликвидации дисбактериоза, воспалительных явлений в кишке [10].

Такие осложнения, как дегидратация, почечное повреждение, перистомальный дерматит, послеоперационная (парастомальная грыжа), эвагинация, ретракция и стеноз стомы достигают 71 %, что является причиной задержки ликвидации стомы [11, 12]. Одним из грозных осложнений после выведения илеостомы является дегидратация [13]. Если при выведении колостомы объем выделяемого кишечного содержимого составляет от 50 до 700 мл/сут., то при формировании илеостомы количество кишечного отделяемого возрастает до 1100 мл/сут. При этом если объем выделений из тонкой кишки превышает 1200 мл/сут., то с большей вероятностью развиваются электролитные нарушения и дегидратация организма [14, 15].

При восстановлении непрерывности кишечника и формировании межкишечного анастомоза утрачивается функция баугиниевой заслонки, препятствующей попаданию содержимого из толстой кишки в тонкую и развитию рефлюкс-энтерита. Одним из осложнений при недостаточности илеоцекального

клапана (баугиниевой заслонки) является синдром избыточного бактериального роста (СИБР), в основе которого лежит миграция флоры из толстой кишки в тонкую с развитием воспалительных и функциональных нарушений кишечника. Данное патологическое состояние диагностируется при сборе анамнеза, инструментальных методов исследований и бактериологических исследований (избыточный бактериальный рост). Наиболее эффективным методом профилактики СИБР является формирование арефлюксных тонко-толстокишечных анастомозов, которые не только восстанавливают непрерывность кишечной трубки, но и восстанавливают функцию илеоцекального клапана [16, 17].

Таким образом, актуальность формирования арефлюксных тонко-толстокишечных анастомозов при реконструктивно-восстановительных операциях не подвергается сомнению [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить и оценить ближайшие и отдаленные результаты после выполнения реконструктивно-восстановительных операций по ликвидации функционирующих илеостом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на результатах лечения 30 больных с функционирующими илеостомами. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. Мужчин – 18, женщин – 12. Из них 28 пациентов оперированы предложенным нами способом из локального доступа и 2 пациентам потребовалось изменение оперативного доступа на срединную лапаротомию, ввиду технических сложностей при выделении петли тонкой кишки из-за выраженного спаечного процесса в брюшной полости.

Сущность предложенного нами способа заключалась в том, что двумя окаймляющими разрезами вокруг илеостомы иссекали кожу, подкожно-жировую клетчатку с иссечением рубцовых тканей между стенкой кишки и кожей, выделяли дистальный отдел тонкой кишки в виде «хоботка» длиной 4 см с вывернутой слизистой и сохраненным кровоснабжением, который подшивали однорядными узловыми серозно-мышечными швами в поперечном направлении к стенке толстой кишки с инвагинацией «хоботка» в просвет толстой кишки через поперечный разрез длиной 2,5 см на расстоянии 0,5 см от линии ранее наложенных швов, с последующим наложением однорядных узловых серозно-мышечных швов вокруг сформированного анастомоза.

Предлагаемый способ закрытия илеостомы имеет преимущество перед известными, устраняет заброс содержимого в тонкую кишку, тем самым предупреждает развитие послеоперационных осложнений.

Данный анастомоз более простой в техническом исполнении и менее травматичен. Предложенный нами метод улучшает как ближайшие, так и отдаленные результаты, предупреждая развитие воспалительной реакции вокруг сформированного анастомоза (анастомозита), несостоятельности и рубцового стеноза анастомоза. На предложенный способ получен патент РФ № 2793389 от 31.03.2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного оперативного вмешательства пациенты проходили лечение в условиях хирургического стационара. Чаще всего в послеоперационном периоде у пациентов развивался парез кишечника (7 случаев), который разрешался консервативными мероприятиями.

Далее в послеоперационном периоде мы проводили мониторинг послеоперационной раны. На 3-и сутки и через неделю после операции проводилась ультразвуковая диагностика послеоперационной раны для определения наличия инфильтрации тканей, скопления жидкости (сером) и остаточной полости. Серомы стомальной раны наблюдались у 2 пациентов, которые были пропунктированы под УЗИ контролем.

Пациенты выписывались из хирургического отделения на амбулаторное наблюдение при отсутствии диспепсических расстройств и наличии самостоятельного стула. При изучении отдаленных результатов после выполненных нами оперативных вмешательств, которые проводились через 1–1,5 года после закрытия илеостомы, с целью объективной оценки состояния пациента использовали следующие критерии: соблюдение диетических рекомендаций, уровень аппетита, количество и частота принимаемой пищи, переносимость продуктов питания.

Из 30 больных отдаленные результаты были изучены у 20 пациентов, оперированных по предложенной методике. Через 6 месяцев у этих больных оценивались состояние стомальной раны и оценивалась арефлюксная функция сформированного анастомоза.

Всем больным от 6 месяцев проводилась ирригоскопия и колоноскопия. У всех пациентов, которым был сформирован арефлюксный тонко-толстокишечный анастомоз рентгеноконтрастное вещество не поступало в тонкую кишку, что подтверждало антирефлюксную функцию сформированного анастомоза. При колоноскопии визуализировался сформированный нами «хоботок», который выполнял роль клапана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформированный инвагинационной межкишечный анастомоз в виде готового «хоботка» с вывернутой слизистой и адекватным кровоснабжением выпол-

няет роль клапана, который препятствует рефлюксу содержимого толстой кишки в тонкую, предупреждая развития СИБР. Применение предложенного нами инвагинационного арефлюксного тонко-толстокишечного анастомоза в реконструктивно-восстановительной хирургии позволяет в значительной степени уменьшить сроки лечения и число послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомозов и воспалительные осложнения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Platell C., Barwood N., Dorfmann G., Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Disease*. 2007;9(1):71–79. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01002.x.
2. Gu W.L., Wu S.W. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World Journal Surgical Oncology*. 2015;13:9. doi: 10.1186/s12957-014-0417-1.
3. Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Кутуков В. В., Дадаев И. С. Способы формирования кишечных стом и реконструктивно-восстановительные операции после их выведения. *Астраханский медицинский журнал*. 2023; 18(2):8–15.
4. Лунтовский А. М., Кечеруков А. И., Чинарев Ю. Б., Плотников В. В. Восстановление непрерывности толстой кишки после операций типа Гартмана. *Медицинская Наука и Образование Урала*. 2005;1:71–73.
5. Гатаулин, И. Г., Халиков М. М. Анализ непосредственных и отдалённых результатов реконструктивно-восстановительного этапа после операций типа Гартмана. *Колопроктология*. 2016;1(55): 22–26.
6. Baek S.J., Kim S.H., Lee C.K. et al. Relationship between the severity of diversion colitis and the composition of colonic bacteria: a prospective study. *Gut and Liver*. 2014;8(2): 170–176. doi: 10.5009/gnl.2014.8.2.170.
7. Son D.N., Choi D.J., Woo S.U. et al. Relationship between diversion colitis and quality of life in rectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(4):542–549. doi: 10.3748/wjg.v19.i4.542.
8. Алиев Ф. Ш., Десятков Е. Н., Крутских А. Г. и др. Эпидемиология колоректального рака: мировые и региональные тенденции. *Медицинская наука и образование Урала*. 2016;4:125–128.
9. Ильканич А. Я., Дарвин В. В., Краснов Е. А. и др. Выбор восстановительного вмешательства у пациентов с толстокишечными стомами. *Колопроктология*. 2016;1(55):110.
10. Азизов Б. Д., Асадов С. К., Давлатов А. Р., Бобоназарова Г. Ш. Особенности предоперационной подготовки, способы и сроки закрытия кишечных стом у детей. *Известия Национальной академии наук Таджикистана*. 2018; 1(200):89–96.
11. Есин В. И., Халов В. Ю., Юнусов А. Ш., Бондаренко А. А. О сроках ликвидации кишечных стом. *Колопроктология*. 2016;1(55):109–110.

12. Shabbir J., Britton D.C. Stoma complications: a literature overview. *Colorectal Disease*. 2010;12(10):958–964. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02006.x.

13. Turnbull R.B., Jr., Hawk W.A., Weakley F.L. Surgical treatment of toxic megacolon. Ileostomy and colostomy to prepare patients for colectomy. *The American Journal of Surgery*. 1971;122(3):325–331. doi: 10.1016/0002-9610(71)90252-2.

14. Chun L.J., Haigh P.I., Tam M.S., Abbas M.A. Defunctioning loop ileostomy for pelvic anastomoses: predictors of morbidity and nonclosure. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012;55(2):167–174. doi: 10.1097/DCR.0b013e31823a9761

15. Мартынов В.Л. СИБР (хирургическое лечение и профилактика). СПб.: Изд-во ЛИТЕО, 2016. 312 с.

16. Никитин Н.А., Плехов А.В., Прокопьев Е.С. и др. Сравнительная характеристика двух способов формирования инвагинационных концебоковых тонкотолстокишечных анастомозов в эксперименте. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013;7(1):25–29.

17. Спирев В.В. Инвагинационный тонко-толстокишечный анастомоз конец-в-бок, сформированный компрессионным швом. *Казанский медицинский журнал*. 2008;2:713–715.

REFERENCES

1. Platell C., Barwood N., Dorfmann G., Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Disease*. 2007;9(1):71–79. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01002.x.

2. Gu W.L., Wu S.W. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World Journal Surgical Oncology*. 2015;13:9. doi: 10.1186/s12957-014-0417-1.

3. Zurnadz'hyants V.A., Kchibekov E.A., Kutukov V.V., Dadaev I.S. Methods of formation of intestinal stomas and reconstructive and reconstructive operations after their removal. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2023;18(2):8–15. (In Russ.).

4. Luntovskiy A.M., Kecherukov A.I., Chinarev Yu.B., Plotnikov V.V. Restoration of the continuity of the colon after Hartmann-type operations. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals*. 2005;1:71–73. (In Russ.).

5. Gataullin I.G., Halikov M.M. Analysis of immediate and long-term results of the reconstructive and reconstructive stage after Hartmann-type operations. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2016;1(55):22–26. (In Russ.).

6. Baek S.J., Kim S.H., Lee C.K. et al. Relationship between the severity of diversion colitis and the composi-

tion of colonic bacteria: a prospective study. *Gut and Liver*. 2014;8(2):170–176. doi: 10.5009/gnl.2014.8.2.170.

7. Son D.N., Choi D.J., Woo S.U. et al. Relationship between diversion colitis and quality of life in rectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(4):542–549. doi: 10.3748/wjg.v19.i4.542/

8. Aliev F.Sh., Desjatov E.N., Krutskih A.G., Aliev V.F., Lejmanchenko P.I. Epidemiology of colorectal cancer: global and regional trends. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals*. 2016;4:125–128. (In Russ.).

9. Il'kanich A. Ja., Darvin V.V., Krasnov E.A., Vasil'ev V.V., Voronin Ju.S. The choice of restorative intervention in patients with colonic stomas. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2016;1(55):110. (In Russ.).

10. Azizov B.D., Asadov S.K., Davlatov A.R., Bobonazarova G.Sh. Features of preoperative preparation, methods and timing of closure of intestinal stomas in children. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Tadzhikistana = Proceedings of the National Academy of Sciences of Tajikistan*. 2018;1(200):89–96. (In Russ.).

11. Esin V.I., Halov V.Ju., Junusov A.Sh., Bondarenko A.A. About the timing of the elimination of intestinal stomas. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2016;1(55):109–110. (In Russ.).

12. Shabbir J., Britton D.C. Stoma complications: a literature overview. *Colorectal Disease*. 2010;12(10):958–964. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02006.x.

13. Turnbull R.B., Jr., Hawk W.A., Weakley F.L. Surgical treatment of toxic megacolon. Ileostomy and colostomy to prepare patients for colectomy. *The American Journal of Surgery*. 1971;122(3):325–331. doi: 10.1016/0002-9610(71)90252-2/

14. Chun L.J., Haigh P.I., Tam M.S., Abbas M.A. Defunctioning loop ileostomy for pelvic anastomoses: predictors of morbidity and nonclosure. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012;55(2):167–174. doi: 10.1097/DCR.0b013e31823a9761.

15. Martynov V.L. SIBR (surgical treatment and prevention). Saint Petersburg, LITEO Publishing House; 2016. 312 p. (In Russ.).

16. Nikitin N.A., Plehov A.V., Prokop'ev E.S., Kolevtyh E.P., Mashkovcev O.V. Comparative characteristics of two methods of formation of intussuscular endococcal thin-colon anastomoses in an experiment. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2013;7(1):25–29. (In Russ.).

17. Spirev V.V. Invagination end-to-side thin-colon anastomosis formed by a compression suture. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2008;2:713–715. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

В.А. Зурнадзьянц – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; ✉ zurviktor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1962-4636>

Э.А. Кчибеков – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; Eldar2376@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9213-9541>

И.С. Дадаев – ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; Ibragim244@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6951-3002>

Статья поступила в редакцию 17.12.2023; одобрена после рецензирования 27.03.2024; принята к публикации 06.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

V.A. Zurnadzhants – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; ✉ zurviktor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1962-4636>

E.A. Kchibekov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; Eldar2376@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9213-9541>

I.S. Dadaev – Assistant at the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; Ibragim244@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6951-3002>

The article was submitted 17.12.2023; approved after reviewing 27.03.2024; accepted for publication 06.06.2024

Влияние величины костного дефекта гленоида на резорбцию трансплантата после операции Латарже

А.С. Трегубов^{1,2}✉, Л.Л. Черезов¹, А.Л. Жуликов¹, Д.А. Маланин^{1,2}

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Резорбция трансплантата может стать препятствием для достижения хороших функциональных результатов при операции Латарже. Одним из факторов, влияющих на возможное развитие остеолитического процесса, является размер дефекта суставного отростка лопатки. В данной статье представлен анализ связи между предоперационной величиной дефекта гленоида и последующей остеоинтеграцией трансплантата после операции Латарже.

Ключевые слова: привычный вывих плеча, нестабильность плечевого сустава, гленоид, Латарже

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-146-151>

The effect of the size of the bone defect of the glenoid on graft resorption after Latarge surgery

A.S. Tregubov^{1,2}✉, L.L. Cherezov¹, A.L. Zhulikov¹, D.A. Malanin^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Graft resorption can be an obstacle to achieving good functional results during Latarge surgery. One of the factors influencing the possible development of osteolysis is the size of the defect of the articular process of the scapula. This article presents an analysis of the relationship between the preoperative magnitude of the glenoid defect and subsequent osseointegration of the graft after Latarge surgery.

Keywords: recurrent shoulder dislocation, shoulder instability, glenoid, Latarjet

В последнее время растет количество публикаций, посвященных лечению рецидивирующей нестабильности плечевого сустава путем аутопластики суставного отростка лопатки [1, 2, 3, 4]. Операция Латарже, основным принципом которой является транспозиция клювовидного отростка через сухожилие подлопаточной мышцы на передний край гленоида, стала методом выбора в случаях дефекта костной ткани > 20 % площади суставного отростка; при ревизионных вмешательствах; у спортсменов, занимающихся контактными видами спорта, даже при незначительном костном повреждении Банкарта [1, 5, 6, 7, 8]. Для достижения оптимальных клинических результатов важно корректно расположить трансплантат относительно суставного отростка лопатки [9, 10, 11, 12]. Несмотря на создаваемую фиксацию и компрессию трансплантата к гленоиду, в литературе упоминается частая резорбция костного блока. Некоторые авторы считают, что это может стать причиной развития послеоперационного болевого синдрома и рецидивов вывиха [3, 4, 12, 13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка корреляции размера предоперационного дефекта суставного отростка лопатки и степени резорбции трансплантата после операции Латарже. Гипотеза заключалась в том, что резорбция костного блока трансплантата более выражена в случаях отсутствия или незначительного объема костного дефекта гленоида.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для проспективного исследования послужил анализ результатов лечения 76 пациентов с посттравматическим рецидивирующим передним вывихом плеча, находившихся под наблюдением в травматолого-ортопедическом отделении ГУЗ КБ № 12 г. Волгограда в период с 2014 по 2022 г. Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов рецидивирующего переднего вывиха плеча с оценкой индекса нестабильности по шкале ISIS более 4 баллов. Из исследования были исключены пациенты, имеющие многоплоскостную или заднюю

нестабильность, плексит, полнослойные повреждение вращательной манжеты, контрактуру плечевого сустава и рентгенологические симптомы омартроза более 1 стадии по классификации Samilson – Prieto в модификации Buscauret F. с соавт. [14]. Средний возраст пациентов (20 женщин и 56 мужчин), удовлетворяющих критериям включения, составлял (26,4 ± 3,5) года (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика пациентов, включенных
в исследование**

Показатели	Абс. (%)
Количество пациентов:	76
- мужчины	56 (73,6)
- женщины	20 (26,4)
Первичное вмешательство	70 (92,1)
Предшествующие операции:	4 (5,2)
- артроскопическая стабилизация	
- другие (операции Краснова, Ткаченко, Бойчев)	2 (2,6)
Конечность:	
- правая	46 (60,5)
- левая	30 (39,5)
Доминирующая рука	66 (86,8)
Работа:	
- физическая	36 (47,3)
- офисная	28 (36,8)
Спортивная активность:	
- профессиональная	12 (15,7)
- любительская	38 (50)
Форма нестабильности:	
- полный вывих	72 (94,7)
- подвывих	4 (5,3)
Возраст, лет:	
<20	16 (21)
20–40	50 (65,7)
>40	10 (13,1)

Диагностику рецидивирующего переднего вывиха плеча проводили с учетом анамнестических сведений о механизме предшествующей травмы сустава, общем количестве возникших эпизодов неустойчивости и на основании данных физикального обследования, полипозиционной рентгенографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) и артроскопии. Стандартную КТ плечевого сустава проводили на томографе Philips Diamond Select Brilliance CT 16 (США). Изображения были получены при 0,8 мм коллимации с напряжением 140 кВ и силой тока в 200 мА. В послеоперационном периоде КТ выполнялась через 2 и 6 месяцев.

Полученные данные о ремоделировании костного блока трансплантата распределяли в соответствии с предложенной Zhu Y. с соавт. (2015) классификацией, согласно которой выделяли 4 степени интеграции: от-

сутствие резорбции, минимальная резорбция, значительная и полная резорбция костного блока [15].

Хирургическое вмешательство, включающее артроскопию плечевого сустава и операцию Латарже, выполняли, располагая пациента в положении «пляжного кресла», с использованием общей и проводниковой анестезии верхней конечности. Во время артроскопии проводили ряд внутрисуставных манипуляций – дебридмент повреждений хрящевой губы, удаление свободных тел, а также оценивали взаимодействие между костными дефектами суставного отростка лопатки и головки плечевой кости в положении отведения руки на 90° и наружной ротации. Хирургический доступ осуществляли из разреза кожи длиной около 5 см, начинающегося в области клювовидного отростка и направляющегося вертикально к подмышечной ямке. После разделения дельтовидно-грудного интервала остеотомировали клювовидный отросток длиной около 2 см до уровня прикрепления клювовидно-ключичной связки без нарушения последней. Заднюю поверхность костного блока, сохраняющего связь с сухожильным соединением короткой головки двуглавой и клювовидно-плечевой мышц, подвергали декорткации. Доступ к капсуле плечевого сустава осуществляли после продольного горизонтального разделения подлопаточной мышцы в соотношении верхней порции к нижней как 1/2 к 1/2. Передний отдел капсулы рассекали вертикально вблизи области прикрепления ровно настолько, чтобы расположить ретрактор Fukuda между головкой плечевой кости и суставным отростком, обнажая его передненижний край. Костный блок трансплантата устанавливали точно по краю суставной поверхности и фиксировали двумя 4 мм винтами диаметром 2,7 мм, проведенными через предварительно сформированные каналы. После извлечения ретрактора Fukuda операцию завершали послойным восстановлением тканей и установкой, при необходимости, активного дренажа. В послеоперационном периоде верхнюю конечность иммобилизовали на 4 недели съемным ортезом. Упражнения лечебной физической культуры, направленные на восстановление функции плечевого сустава, начинали с 14-го дня после операции.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Excel 10 (Microsoft, США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

По данным предоперационного КТ-исследования, средняя величина предоперационного дефекта суставного отростка лопатки составила 18,6 % относительно противоположного сустава (0–34 %). В 62 случаях было выявлено костное повреждение Банкарта, в 10 – костная эрозия. В 4 случаях костный дефект

отсутствовал. При анализе послеоперационных КТ, согласно классификации Zhu Y. с соавт., резорбция костного блока трансплантатов произошла в 49 слу-

чаях (64,4 %), из них 1-й степени – в 27 (55,1 %), 2-й степени – в 16 (32,6 %) и 3-й степени – в 6 (12,2 %) случаях (рис.).



Рис. Резорбция костного блока трансплантата 1-й степени (а), 2-й степени (б), 3-й степени (в)

Более выраженная резорбция наблюдалась в верхней части трансплантата вокруг фиксирующего его верхнего винта. Средняя величина предоперационного дефекта суставного отростка лопатки составляла

20,7 % при 1-й степени резорбции, 18,9 % – при 2-й степени, 11,4 % – при 3 степени резорбции (табл. 2). Рецидивов нестабильности не возникало, однако у 4 пациентов наблюдали положительный тест предчувствия.

Таблица 2

Зависимость степени выраженности резорбции костного блока трансплантата от величины дефекта переднего края суставного отростка лопатки

Степень	Резорбция, абс. (%)	Величина предоперационного дефекта, %	Значение <i>p</i>
1	27 (55,1)	20,7 ± 2,5	0,075
2	16 (32,6)	18,9 ± 1,9	
3	6 (12,2)	11,4 ± 1,5	
Всего: 49 (64,4)		В среднем: 18,6 ± 2,8	

По данным мировой литературы, термин «остеолизис» (остеолиз) используется при описании патологического процесса рассасывания ограниченного участка кости без последующего замещения другой тканью, чаще всего связанного в периимплантной области. Резорбция рассматривается как нормальный физиологический процесс ремоделирования костной ткани, а именно этап разрушения остеокластами [16]. По результатам нашего исследования, резорбция трансплантата после операции Латарже в различной степени присутствовала в 64,4 % случаях, у пациентов с меньшим предоперационным дефектом гленоида резорбция костного блока была выражена значительно. Возможно, это было связано с диспропорцией механических нагрузок на трансплантат, которая проявляется перегрузкой нижней части перемещенного костного блока и меньшими усилиями, возникающими в верхней его половине, где по закону Вольфа возникает уменьшение объема костной ткани. Напротив, ремоделированию костного блока в нижней его части, предположительно, благоприят-

ствуют сила натяжения и сохраняющееся кровоснабжение через объединенное сухожилие двуглавой и клювовидно-плечевой мышц [14].

Клинические результаты множества исследований демонстрируют, что операция Латарже является надежным методом предотвращения рецидивирующей передней нестабильности плеча [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Hurley E. с соавт. (2021), проведя литературный обзор 7 175 исходов операции, выявили, что общая частота осложнений при операции Латарже составляла 6,1 %, из них 1,9 % были связаны непосредственно с перемещаемым трансплантатом [25].

Марченко И.В. с соавт. (2020) в ходе оценки рентгеновских снимков и КТ-изображений пациентов через 3, 6 и 12 месяцев после оперативного лечения не отмечали признаков резорбции пересаженных костных фрагментов [26].

Zhu Y. с соавт. (2015) представил классификацию для оценки степени резорбции костного блока трансплантата. Она основывалась на выраженности резорбции, наблюдаемой на аксиальных срезах КТ вокруг

каждого из винтов и между двумя винтами. По данным авторов, в 90,5 % случаев наблюдалась резорбция трансплантата через 1 год, у всех пациентов имелся предоперационный костный дефект суставного отростка лопатки > 20 % [15].

Di Giacomo G. с соавт. (2015) выявили выраженную резорбцию в вентральной и медиальной частях костного блока трансплантата [27]. В другом исследовании этих авторов оценивали зависимость выраженности остеолита трансплантата от размера предоперационного дефекта суставного отростка лопатки и выявили меньшую степень резорбции у пациентов с более значительными дефектами (> 15 %) [28].

Samim M. с соавт. (2018) провели количественную оценку костного сращения, анализируя послеоперационные КТ сканограммы 41 пациента, которым выполнялись первичные и ревизионные вмешательства на плечевом суставе по методике Латарже. Средний показатель костного сращения составлял 66 %. Несращение и выраженную резорбцию трансплантата отмечали в 5 %. Значимой разницы в степени консолидации между первичной (63 %) и ревизионной (67 %) операциями выявлено не было. Медиализованное и корректное положение трансплантата способствовало более высокому уровню костного сращения (72 и 69 %), в отличие от латерализованного (65 %) [12].

Kee M. с соавт. (2018) в ретроспективном исследовании результатов лечения 55 пациентов сообщали о резорбции вентральной поверхности верхней части костного блока, что приводило к изменению его прямоугольной формы. Ремоделирование трансплантата завершалось примерно через 8 месяцев после операции. Максимальная резорбция наблюдалась в верхней трети костного блока ($78,5 \pm 17,1$ %), затем в средней трети ($15,8 \pm 10,4$ %) и в нижней трети ($8,0 \pm 5,1$ %). В период между 7,7 и 31,7 месяцами наблюдения существенной разницы в выраженности остеолита выявлено не было [29]. Напротив, Sahu Dipit с соавт. (2022), проанализировав результаты лечения 60 пациентов после операции Латарже, сделали вывод, что величина резорбции костного блока не зависела от размера предоперационного дефекта, позиции его относительно суставного отростка лопатки и угла α винтов. Выраженная резорбция наблюдалась вокруг верхнего винта у 72–84 % пациентов без предоперационного дефекта гленоида и у 75–83 % пациентов с дефектом [30].

Naeni D. с соавт. (2017) провели проспективное исследование результатов лечения 15 пациентов после артроскопической операции Латарже и обнаружили, что верхняя половина трансплантата подвергалась значительной остеолиту через 6 месяцев. Особенностью данного исследования было то, что резорбция оценивалась с помощью 3D-КТ с исполь-

зованием объемного анализа. Интересно отметить, что клинически значимых последствий для пациентов это явление не имело [31].

Zhu Y. с соавт. (2017) опубликовали результаты сравнительной оценки результатов артроскопической и открытой хирургических техник Латарже и обнаружили меньшую степень резорбции трансплантата в артроскопической группе. В обеих группах пациентов не отмечалось существенных различий в предоперационном размере дефекта костной ткани. Авторы полагали, что артроскопическая техника позволяла бережнее работать с мягкими тканями и сохранять кровоснабжение трансплантата [32].

Резорбция трансплантата, возможно, является причиной неудовлетворительных клинических результатов, однако в литературе встречаются разные мнения на этот счет [4, 31]. В нашем исследовании у 22 пациентов (28,9 %) наблюдалась выраженная резорбция (2-й и 3-й степени), но это не коррелировало с ухудшением функциональных результатов или с более высоким риском рецидива нестабильности по сравнению с пациентами с незначительной резорбцией костного блока трансплантата. В противоположность этому, Lunn J. с соавт. (2018) высказывали убеждение в том, что резорбция трансплантата является фактором высокого риска развития рецидива нестабильности [33].

В целом, следует признать, что значение костного блока по сравнению с эффектом «удерживающего ремня» прикрепляющегося к нему объединенного сухожилия для стабильности плечевого сустава остается дискуссионным [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значение костного блока трансплантата для стабилизации плечевого сустава с помощью операции Латарже возрастает в случаях больших дефектов суставного отростка лопатки. Несмотря на то, что не наблюдается прямого влияния выраженной резорбции трансплантата на клинические результаты у пациентов, риск развития осложнений, связанных с металлофиксаторами, вероятно, возрастает. Учитывая вышесказанное, важно соблюдать правильную технику во время выполнения операции Латарже в случаях минимального дефекта суставного отростка лопатки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Boileau P., Thélu C.É., Mercier N. Arthroscopic Bristow-Latarjet combined with bankart repair restores shoulder stability in patients with glenoid bone loss. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(08):2413–2424.
2. Da Silva L.A., da Costa Lima A.G., Kautsky R.M. Evaluation of the results and complications of the Latarjet procedure for recurrent anterior dislocation of the shoulder. *Rev Bras Ortop.* 2015;50(06):652–659.

3. Hovelius L., Sandström B., Sundgren K. One hundred eighteen Bristow-Latarjet repairs for recurrent anterior dislocation of the shoulder prospectively followed for fifteen years: study I-clinical results. *J Shoulder Elbow Surg.* 2004;13(05):509–516.
4. Mizuno N., Denard P.J., Raiss P. Long-term results of the Latarjet procedure for anterior instability of the shoulder. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014;23(11):1691–1699
5. Hovelius L., Körner L., Lundberg B. The coracoid transfer for recurrent dislocation of the shoulder. Technical aspects of the Bristow-Latarjet procedure. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65(07):926–934.
6. Ikemoto R.Y., Murachovsky J., Nascimento L.G. Results from Latarjet surgery for treating traumatic anterior shoulder instability associated with bone erosion in the glenoid cavity, after minimum follow-up of one year. *Rev Bras Ortop.* 2015;46(05):553–560.
7. Latarjet M. Treatment of recurrent dislocation of the shoulder. *Lyon Chir.* 1954;49(08):994–997.
8. Shaha J.S., Cook J.B., Song D.J. Redefi "critical" bone loss in shoulder instability. *Am J Sports Med.* 2015;43(07):1719–1725.
9. Boileau P., Thélu C.É., Mercier N. Arthroscopic Bristow-Latarjet combined with bankart repair restores shoulder stability in patients with glenoid bone loss. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(08):2413–2424.
10. Casabianca L., Gerometta A., Masseur A. Graft position and fusion rate following arthroscopic Latarjet. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(02):507–512.
11. Gartsman G.M., Waggenspack W.N. Jr, O'Connor D.P. Immediate and early complications of the open Latarjet procedure: a retrospective review of a large consecutive case series. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017;26(01):68–72.
12. Samim M., Small K.M., Higgins L.D. Coracoid graft union: a quantitative assessment by computed tomography in primary and revision Latarjet procedure. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018;27(08):1475–1482.
13. Balestro J.C. Young A., Maccioni C. Graft osteolysis and recurrent instability after the Latarjet procedure performed with bioabsorbable screw fixation. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24(05):711–718.
14. Buscayret F., Edwards T.B., Szabo I. et al. Glenohumeral arthrosis in anterior instability before and after surgical treatment: incidence and contributing factors. *Am J Sports Med.* 2004;(32):1165–1172.
15. Zhu Y.M., Jiang C.Y., Lu.Y. Coracoid bone graft resorption after Latarjet procedure is underestimated: a new classification system and a clinical review with computed tomography evaluation. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24(11):1782–1788.
16. Guild T., Onsen L.T., Rivers M. et al. Detritic synovitis with osteolysis leading to pathologic fracture and deltoid avulsion following total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elb Arthroplast.* 2018;2:1–5.
17. Архипов С.В. Спортивное плечо. Нестабильность плечевого сустава. М.: Бослен, 2021. Т. 1.
18. Ветошкин А.А., Гончаров Е.Н., Агамалян А.Г., Дьячков Д.В. Оптимизация техники выполнения артроскопической операции Latarjet. *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2021;2:22–29. doi: 10.17238/issn2226-2016.2021.2.22-29 EDN: NJMMYV
19. Маланин Д.А., Трегубов А.С., Норкин А.И. и др. Операция Bristow-Latarjet: комплексная оценка состояния плечевого сустава и результатов лечения. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2016;1(57):68–74. EDN VQZQNQ.
20. Норкин А.И., Климов С.С., Левченко К.К. и др. Оптимизация тактики хирургического лечения привычного вывиха плеча. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2018;14(2):240–243. EDN YBSMAX.
21. Allain J., Goutallier D., Glorion C. Long-term results of the Latarjet procedure for the treatment of anterior instability of the shoulder. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80(06):841–852.
22. Gordins V., Hovelius L., Sandström B. Risk of arthropathy after the Bristow-Latarjet repair: a radiologic and clinical thirty-three to thirty-five years of follow-up of thirty-one shoulders. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24(05):691–699.
23. Lafosse L., Boyle S. Arthroscopic Latarjet procedure. *J Shoulder Elbow Surg* 2010;19(2, Suppl):2–12.
24. Rosa J.R.P., Checchia C.S., Miyazaki A.N. Traumatic anterior instability of the shoulder. *Rev Bras Ortop.* 2017;52(05):513–520.
25. Hurley E. T., Schwartz L.B., Mojica E.S., et al. Short-term complications of the Latarjet procedure: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021;30(7):1693–1699. doi: 10.1016/j.jse.2021.01.024.
26. Марченко И. В., Доколин С. Ю., Кочиш А. Ю., Кузьмина В. И. Усовершенствованная хирургическая техника артроскопической операции Latarjet с задним завершиванием суставного отростка лопатки. *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2020;2(40):36–43. doi: 10.17238/issn2226-2016.2020.2.36-43.
27. Di Giacomo G., Costantini A., de Gasperis N. Coracoid graft osteolysis after the Latarjet procedure for antero-inferior shoulder instability: a computed tomography scan study of twenty-six patients. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20(06):989–995.
28. Di Giacomo G., de Gasperis N., Costantini A. Does the presence of glenoid bone loss influence coracoid bone graft osteolysis after the Latarjet procedure? A computed tomography scan study in 2 groups of patients with and without glenoid bone loss. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014;23(04):514–518.
29. Kee Y.M., Kim J.Y., Kim H.J. et al. Fate of coracoid grafts after the Latarjet procedure: will be analogous to the original glenoid by remodelling. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26:926–932. doi: 10.1007/s00167-017-4808-z.
30. Dipit Sahu M.S., Darshil Shah M.S., Gautam Shetty M.S. Coracoid graft resorption after the Latarjet procedure does not depend on the preoperative glenoid defect. *Journal of shoulder and elbow surgery.* Online publication.

Published: October 14, 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jse.2022.09.013>

31. Haeni D.L., Opsomer G., Sood A. et al. Three-dimensional volume measurement of coracoid graft osteolysis after arthroscopic Latarjet procedure. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017;26(03):484–489.

32. Mizuno N., Denard P.J., Raiss P. Long-term results of the Latarjet procedure for anterior instability of the shoulder. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014;23(11):1691–1699.

33. Lunn J.V., Castellano-Rosa J., Walch G. Recurrent anterior dislocation after the Latarjet procedure: outcome after revision using a modified Eden-Hybinette operation. *J Shoulder Elbow Surg.* 2008;17(05):744–750.

34. Dines J.S., Dodson C.C., McGarry M.H. Contribution of osseous and muscular stabilizing effects with the Latarjet procedure for anterior instability without glenoid bone loss. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013;22(12):1689–1694.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Андрей Сергеевич Трегубов – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; as.tregubov@yandex.ru

Леонид Леонидович Черезов – доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lchrzv@mail.ru

Александр Львович Жуликов – доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; julikov60@mail.ru

Дмитрий Александрович Маланин – заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, доктор медицинских наук, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; malanin67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7507-0570>

Статья поступила в редакцию 26.02.2024; одобрена после рецензирования 04.04.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Andrey S. Tregubov – Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; as.tregubov@yandex.ru

Leonid L. Cherezov – Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; lchrzv@mail.ru

Alexander L. Zhulikov – Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; julikov60@mail.ru,

Dmitry A. Malanin – Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, MD, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; malanin67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7507-0570>

The article was submitted 26.02.2024; approved after reviewing 04.04.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Анализ динамики распространенности грудного вскармливания (по данным центра по пропаганде и поддержке грудного вскармливания Астраханской области)

Г.Р. Сагитова¹✉, А.А. Антонова¹, О.В. Давыдова¹, В.А. Шульдайс²,
Н.В. Ключева², А.М. Комарь³, М.Я. Ледяев³

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань

² Детская городская поликлиника № 4, Астрахань,

³ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Грудное вскармливание является наилучшим способом предоставления идеального питания для здорового роста и развития детей грудного возраста. Цель: анализ динамики распространенности грудного вскармливания в Астраханской области. На основании полученных данных можно сделать вывод, что в целом по городу и области показатель грудного вскармливания остается стабильно высоким – 65,8 % (в 2019 – 64,5 %). Это свидетельствует о необходимости продолжения работы по пропаганде и поддержке грудного вскармливания, а также профилактике и эффективному лечению гипогалактии.

Ключевые слова: грудное молоко, лактация, грудное вскармливание, распространенность и длительность грудного вскармливания

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-152-156>

Analysis of prevalence dynamics breastfeeding (according to the center for the promotion and support of breastfeeding of the Astrakhan region)

G.R. Sagitova¹✉, A.A. Antonova¹, O.V. Davydova¹, V.A. Shuldais²,
N.V. Klyueva², A.M. Komar³, M.Ya. Ledyayev³

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan

² Children's city polyclinic No. 4, Astrakhan,

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Breastfeeding is the best way to provide ideal nutrition for the healthy growth and development of infants. The aim of our work was to analyze the dynamics of the prevalence of breastfeeding in the Astrakhan region. Based on the data obtained, it can be concluded that in the whole city and region, the breastfeeding rate remains consistently high – 65,8 % (in 2019 – 64,5 %). This indicates the need to continue to promote and support breastfeeding, as well as the prevention and effective treatment of hypogalactia.

Keywords: breast milk, lactation, breastfeeding, prevalence and duration of breastfeeding

Актуальность грудного вскармливания обусловлена невысокой распространенностью исключительно грудного вскармливания. По данным официальной статистики Минздрава России, численность детей в РФ, находившихся на грудном вскармливании, в возрасте от 3 до 6 месяцев составляла: в 2019 г. – 633,6 тыс., в 2020 г. – 566,6 тыс., от 6 месяцев до 1 года: в 2019 г. – 585,6 тыс., в 2020 г. – 532,8 тыс. человек [1].

Грудное молоко, живая ткань, в первые шесть месяцев жизни ребенка полностью обеспечивает детский организм всеми питательными компонентами, иммунологическими и биологическими веществами, которые необходимы для полноценного физического, умственного,

психоземонального и речевого развития ребенка, обеспечивает защиту от антигенов, оказывает долгосрочное положительное влияние. Несмотря на распространенность информации о важности грудного вскармливания (ГВ), изучение мониторинга по оценке его распространенности остается актуальным, так как является основой для разработки мероприятий, направленных на повышение показателей самого верного решения природы для человечества ГВ [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ динамики распространенности грудного вскармливания в Астраханской области (АО).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование с анализом медицинской документации за период 2018–2020 гг. по данным центра по пропаганде и поддержке грудного вскармливания Астраханской области.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В 2020 г. число детей, достигших одного года, составило 10146, из них находились на грудном вскарм-

ливании от 3 до 6 месяцев – 2543 (25 %), от 6 месяцев до 1 года – 6 684 (65,8 %). Динамика грудного вскармливания в г. Астрахани и АО за период с 2018 по 2020 г. представлена в табл. 1–4.

Показатель остается стабильно низким 24,5 % (2019 – 27,9 %), дети данного возраста не должны прекращать грудное вскармливание без медицинских или иных обоснованных противопоказаний.

В целом по городу и области данный показатель остается стабильно высоким – 65,8 % (в 2019 – 64,5 %).

Таблица 1

**Показатели грудного вскармливания
по поликлиникам г. Астрахани за 2018–2020 гг. с 3 до 6 мес., %**

Лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ)	От 3 до 6 месяцев		
	2018 г.	2019 г.	2020 г.
ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 1»	21,2	21,7	20,1
ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 2»	29,0	29,2	29,6
ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 3» (объединение)	33,0	30,1	32,1
ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 4»	19,5	15,8	16,8
ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 5»	24,0	24,0	24,0
ГБУЗ АО «Городская поликлиника №5» ДПО №1	27,3	23,3	23,9
ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 10»	18,8	21,0	18,2
ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 3»	25,7	23,0	23,3
Итого по г. Астрахани	24,8	23,5	23,5

Таблица 2

**Показатели грудного вскармливания
по поликлиникам г. Астрахани за 2018–2020 гг. с 6 до 12 мес., %**

ЛПУ	От 6 до 12 месяцев		
	2018 г.	2019 г.	2020 г.
ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 1»	64,5	67,1	67,3
ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 2»	60,0	60,5	61,2
ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 3»	62,0	64,7	62,5
ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 4»	69,4	70,2	70,3
ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 5»	64,8	64,5	64,5
ГБУЗ АО «Городская поликлиника №5» ДПО №1	60,33	62,0	60,7
ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 10»	63,0	63,0	62,3
ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 3»	54,5	63,9	63,8
Итого по г. Астрахани	62,7	64,5	64,1

Таблица 3

**Показатели грудного вскармливания
по ЛПУ Астраханской области за 2018–2020 гг.
с 3 до 6 мес., %**

ЛПУ	От 3 до 6 месяцев		
	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Икрянинский район	23,5	23,5	23,5
Камызякский район	32,1	28,0	13,2
Наримановский район	19,7	20,3	18,9
Володарский район	24,8	22,6	19,3
Харабалинский район	25,7	25,6	21,4
Лиманский район	31,6	31,4	39,2
Черноярский район	37,0	39,4	37,3
Красноярский район	32,3	30,3	32,1
Енотаевский район	34,8	23,5	14,3
Приволжский район	35,6	39,0	30,0
г. Знаменск + Капустин Яр	32,4	27,6	28,0
Ахтубинский район	26,3	24,0	28,4
по Астраханской области	29,6	28,0	25,5
Общий показатель	27,2	27,9	24,5

В течение года в учреждениях детства и родовспоможения шла работа с общественными группами поддержки матерей, кормивших грудью своих детей длительно и успешно. Теперь группы общественной поддержки грудного вскармливания проводят активную работу в направлении распространения информации о необходимости естественного вскармливания. Она будет оказывать помощь матерям в налаживании кормления. Эти группы работают в сотрудничестве

Таблица 4

**Показатели грудного вскармливания
по ЛПУ Астраханской области за 2018–2020 гг.
с 6 до 12 мес., %**

ЛПУ	От 6 до 12 месяцев		
	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Икрянинский район	64,7	64,7	64,7
Камызякский район	64,9	64,3	68,0
Наримановский район	74,6	74,5	75,2
Володарский район	62,3	66,9	71,0
Харабалинский район	65,7	65,4	67,6
Лиманский район	60,8	60,7	60,0
Черноярский район	60,7	60,5	60,4
Красноярский район	59,9	59,8	59,6
Енотаевский район	56,6	76,5	77,9
Приволжский район	60,0	59,9	59,9
г. Знаменск + Капустин Яр	61,0	65,2	68,8
Ахтубинский район	59,8	60,3	60,5
По Астраханской области	62,5	64,8	66,1
Общий показатель	62,6	64,5	65,8

с лечебно-профилактическими учреждениями родовспоможения и детства.

Всем ЛПУ детства и родовспоможения Астраханской области в течение 2018–2020 гг. оказывалась организационно-методическая помощь, проводилось консультирование кормящих матерей, детей, беременных женщин.

За 2020 г. всего было консультировано 402 человека, из них матерей – 234 и детей – 168 (табл. 5).

Таблица 5

Количество консультированных кормящих матерей за 2018–2020 гг., абс. (%)

Матерей всего			Недостаток грудного молока			Восстановление лактации			Переход на другие виды вскармливания		
2020 г.	2019 г.	2018 г.	2020 г.	2019 г.	2018 г.	2020 г.	2019 г.	2018 г.	2020 г.	2019 г.	2018 г.
234	210	230	128	112	119	53	42	44	53	56	67
(100)	(100)	(100)	(55)	(54)	(54,4)	(22,5)	(20)	(16)	(22,5)	(26)	(29,4)

Как видно, из общего количество консультированных матерей 55 % обратились по поводу недостатка грудного молока (в 2019 г. – 54 %), то есть половина обратившихся, из которых 22,5 % восстановили лактацию (в 2019 г. – 20 %), были переведены на другой вид вскармливания – 22,5 % (2019 г. – 26 %). Консультации детей по вопросам питания тоже стабильно высокие, сохраняется высокий процент осмотров детей первого года жизни 57 % (2019 г. 60 %), с нарастанием количества детей старше 2–3 лет жизни на 19 % (в 2019 г. 18 %).

Одно из самых ежегодно значимых мероприятий Центра по грудному вскармливанию – проведение в Астраханской области всемирной недели грудного

вскармливания. С 1 по 7 августа 2020 г. в ГБУЗ АО «ДГП № 4» совместно с Центром грудного вскармливания, группой поддержки успешно кормящих матерей проведена Всемирная неделя грудного вскармливания под девизом: «Поддержим грудное вскармливание вместе».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом по городу и области показатель грудного вскармливания остается стабильно высокий – 65,8 % (в 2019 – 64,5 %). Проводимые работы по консультированию кормящих матерей, детей, беременных женщин по охране и поддержке грудного

вскармливания оказывают положительное влияние на инициацию и продолжительность исключительно грудного вскармливания.

Это свидетельствует о необходимости продолжения работы по пропаганде и поддержке грудного вскармливания, а также профилактике и эффективно-му лечению гипогалактии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Российский статистический ежегодник 2021: Стат. сб. Росстат. М., 2021. 692 с.
2. Жданова С.И., Малиновская Ю.В., Юнусова Э.Ф. Формирование лактации на ранних этапах. Факторы риска и профилактика гипогалактии. *Медицинский совет*. 2018;11:39–44.
3. Жданова С.И. Профилактика и лечение гипогалактии. Роль лактогонных средств. *Медицинский совет*. 2018;2:26–31. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-26-31.
4. Зубков В.В. Профилактика и коррекция гипогалактии у кормящих женщин. *Медицинский совет*. 2016;12:138–140.
5. Краснов М.В., Боровкова М.Г., Николаева Л.А. Вскармливание детей грудного возраста в сельской местности Чувашской Республики и Нижегородской области. *Вопросы питания*. 2018;87(3):58–65.
6. Пастбина И.М., Игнатова О.А., Меньшикова Л.И. Организационные аспекты исключительно грудного вскармливания здоровых новорожденных. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018;62(4):1–19. doi: 10.21045/2071-5021-2018-62-4-7.
7. Рюмина И.И., Зубков В.В. Эффективная лактация и сцеживание грудного молока. *Медицинский совет*. 2019;2:26–31.
8. Татарчук Е.А., Эфендиева С.К., Антонова А.А. и др. Оценка распространенности грудного вскармливания в Кизлярском районе республики Дагестан. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;7-2(109):110–113.
9. Трунцова Е.С., Сагитова Г.Р. Питание детей раннего возраста – педиатрические и гигиенические аспекты: учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. Астрахань, 2011.
10. Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Алексеева А.В. Основные причины отказов от грудного вскармливания. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019;2(66):5–5.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Гульнара Рафиковна Сагитова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; sagitova-gulnara04@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>

Алена Анатольевна Антонова – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены и ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; fduesn-2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>

Оксана Владимировна Давыдова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; oksada2009@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>

Владимир Александрович Шульдайс – главный врач, Детская городская поликлиника № 4, Астрахань, Россия; shuldais@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2111-8246>

Нонна Владимировна Клюева – руководитель Центра по пропаганде и поддержке грудного вскармливания, Детская городская поликлиника № 4, Астрахань, Россия; nonna-kv65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2190-1217>

REFERENCES

1. Russian Statistical Yearbook 2021. Stat. Sat. Rosstat. Moscow, 2021. 692 p. (In Russ.).
2. Zhdanova S.I., Malinovskaya Yu.V., Yunusova E.F. Formation of lactation in the early stages. Risk factors and prevention of hypogalactia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;11:39–44. (In Russ.).
3. Zhdanova S.I. Prevention and treatment of hypogalactia. The role of lactogenic agents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;2:26–31. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-26-31.
4. Zubkov V.V. Prevention and correction of hypogalactia in lactating women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;12:138–140. (In Russ.).
5. Krasnov M.V., Borovkova M.G., Nikolaeva L.A. Feeding infants in rural areas of the Chuvash Republic and the Nizhny Novgorod region. *Voprosy pitaniya = Problems of nutrition*. 2018;87(3):58–65. (In Russ.).
6. Pastbina I.M., Ignatova O.A., Men'shikova L.I. Organizational aspects of exclusive breastfeeding of healthy newborns. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of population health*. 2018;62(4):1–19. (In Russ.) doi: 10.21045/2071-5021-2018-62-4-7.
7. Ryumina I.I., Zubkov V.V. Effective lactation and expression of breast milk. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;2:26–31. (In Russ.).
8. Tatarchuk E.A., Efendieva S.K., Antonova A.A. et al. Evaluation of the prevalence of breastfeeding in the Kizlyar region of the Republic of Dagestan. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal = International Scientific Research Journal*. 2021;7-2(109):110–113. (In Russ.).
9. Truntsova E.S., Sagitova G.R. Nutrition of young children – pediatric and hygienic aspects. Textbook for the system of postgraduate and additional professional education of doctors. Astrakhan', 2011. (In Russ.).
10. Yur'ev V.K., Moiseeva K.E., Alekseeva A.V. The main reasons for refusal of breastfeeding. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of population health*. 2019;2(66):5–5. (In Russ.).

Анастасия Михайловна Комарь – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; a.m.ledyaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8276-4757>
Михаил Яковлевич Ледаев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ledyaevmikhail@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1414-8789>

Статья поступила в редакцию 11.04.2023; одобрена после рецензирования 23.03.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Gulnara R. Sagitova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with a postgraduate course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; ✉ sagitova-gulnara04@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>

Alyona A. Antonova – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Hygiene and Assistant of the Department of Hospital Pediatrics with a postgraduate course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; fduecn-2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>

Oksana V. Davydova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with a postgraduate course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; oksada2009@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>

Vladimir A. Shuldais – Chief Physician, Children’s City Polyclinic No. 4, Astrakhan, Russia; shuldais@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2111-8246>

Nonna V. Klyueva – Head of the Center for the Promotion and Support of Breastfeeding, Children’s City Polyclinic No. 4, Astrakhan, Russia; nonna-kv65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2190-1217>

Anastasia M. Komar – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; a.m.ledyaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8276-4757>

Mikhail Ya. Ledyaev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ledyaevmikhail@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1414-8789>

The article was submitted 11.04.2023; approved after reviewing 23.03.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Выраженность синдрома тазовых болей, ассоциированных с наружным генитальным эндометриозом у женщин репродуктивного возраста, как прогностический фактор степени распространенности процесса

А.А. Григорьянц¹✉, Н.А. Бузова², В.В. Авруцкая³, И.И. Крукиер³, Д.В. Аксененко¹, Ю.В. Кильпа⁴

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁴ООО «СИМБОИОЗ» Клиника Золотое Сечение, Ставрополь, Россия

Аннотация. Проведена оценка выраженности болей у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), ассоциированным с синдромом тазовых болей с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и болевого опросника Мак-Гилла, а также оценена эффективность хирургического лечения больных с НГЭ. Прогнозирование IV и I степени распространенности эндометриоза позволит врачу акушеру-гинекологу выбрать рациональную тактику лечения пациенток и возможность предотвратить прогрессирование заболевания на ранних стадиях.

Ключевые слова: тазовая боль, наружный генитальный эндометриоз, болевой опросник, визуальная аналоговая шкала

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-157-162>

The severity of pelvic pain syndrome associated with external genital endometriosis in women of reproductive age as a prognostic factor for the degree of prevalence of the process

A.A. Grigoryants¹✉, N.A. Burova², V.V. Avrutskaya³, I.I. Krukier³, D.V. Aksenenko¹, Yu.V. Kilpa⁴

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁴LLC "SIMBOIOZ" Clinic Golden Section, Stavropol, Russia

Abstract. The severity of pain in patients with external genital endometriosis (EGE) associated with pelvic pain syndrome was assessed using a visual analogue scale (VAS) and the McGill pain questionnaire, and the effectiveness of surgical treatment of patients with EGE was assessed. Predicting the IV and I degrees of endometriosis prevalence will allow the obstetrician-gynecologist to choose treatment tactics for patients, diagnose and the ability to prevent the progression of the disease in the early stages.

Keywords: pelvic pain, external genital endometriosis, pain questionnaire, visual analogue scale

Эндометриоз является одним из самых распространенных заболеваний половых органов у женщин, при котором вне полости матки растет ткань схожая с эндометрием, частота встречаемости среди женщин репродуктивного возраста составляет от 5 до 10 % в популяции [1]. Данное заболевание формируется и развивается на фоне нарушений иммунной системы, молекулярно-генетических и гормональных взаимоотношений в женском организме [2]. Наиболее частым и специфичным проявлением эндометриоза является тазовая боль, переходящая в хроническую [3, 4]. Хроническая тазовая боль (ХТБ) характеризуется болевыми ощущениями в нижних

отделах живота и поясницы, длящаяся более шести месяцев [5]. Особенностью болевого синдрома при эндометриозе является отсутствие связи между степенью распространения патологического процесса и выраженностью боли. По данным Hsu A.L. и соавт., локализация болей не соответствует месту расположения эндометриозных очагов, выявленных во время оперативного вмешательства [6]. При начальных стадиях эндометриоза очень часто наблюдается его бессимптомное течение. По данным ряда авторов, клиническое проявление эндометриоза зачастую выявляется при третьей и четвертой стадиях заболевания [7, 8, 9, 10, 11].

Известно, что у женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), ассоциированным с тазовыми болями, наблюдается снижение качества жизни, отмечается повышенная утомляемость, возможно развитие депрессии, что отрицательно сказывается на учебе, профессиональной карьере и их социализации [8]. Учитывая нарушение психоэмоционального статуса у женщин с тазовыми болями, вплоть до развития депрессивных состояний, для объективной оценки тревожности могут быть использованы психометрические шкалы. Методология проста в использовании и удобна как для пациенток, так и для врача, что позволяет более точно оценить болевой синдром при НГЭ [9, 10, 11, 12].

Одним из критериев в постановке диагноза эндометриоз являются его клинические проявления и данные ультразвукового исследования, однако самым точным методом, при котором можно подтвердить или опровергнуть диагноз, является лапароскопия. Во время лапароскопии возможно выявить очаги, описать их локализацию и степень распространенности, а также произвести забор тканей с пораженных участков для гистологического исследования с целью окончательного подтверждения диагноза [13].

Консервативная терапия наружного генитального эндометриоза (гормональная, противовоспалительная) как единственный метод лечения не всегда эффективна, поэтому требуется хирургический этап иссечения патологических очагов, особенно у пациенток фертильного возраста для купирования болевого синдрома и сохранения репродуктивной функции [14].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить интенсивность тазовых болей у пациенток с наружным генитальным эндометриозом в зависимости от степени распространенности процесса и эффективность хирургического лечения тазовых болей, ассоциированных с НГЭ, с использованием различных расширенных шкал болевых опросников.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное исследование были включены 85 пациенток с диагнозом «наружный генитальный эндометриоз», ассоциированный с тазовыми болями. Средний возраст обследованных составил ($32 \pm 4,6$) года.

Критериями включения в исследование явились: женщины репродуктивного возраста от 18 до 40 лет с диагнозом эндометриоз, ассоциированный с тазовой болью. Критерии исключения: возраст старше 40 лет; сочетание наружного генитального эндометриоза с другими гинекологическими заболеваниями; сопутствующая экстрагенитальная патология; сочетание наружного генитального эндометриоза с другими клиническими проявлениями. Исследование проводилось на базе гинекологического отделения «Клиника Золотое Сечение», являющейся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии № 2 «Ставропольского государственного медицинского университета».

Одним из критериев оценки интенсивности боли перед оперативным вмешательством явилась визуальная аналоговая шкала, где пациентки отмечали интенсивность болей в баллах (от 1 до 10). Градация шкалы распределялась следующим образом: 0–1 балл – нет боли, 2–3 – слабая боль, 4–5 – умеренная боль, 6–7 – сильная боль, 8–9 – очень сильная боль, 9–10 – нестерпимая боль.

Кроме того, накануне оперативного лечения пациентки заполняли опросник Мак-Гилла, где в зависимости от вида шкал (сенсорная, аффективная), детально характеризовали свою боль, ее влияние на психику. Интенсивность боли оценивалась по эволютивной шкале как слабая, умеренная, сильная, сильнейшая, невыносимая.

Все пациентки были подвергнуты плановому оперативному лечению в объеме лапароскопии под эндотрахеальным наркозом, во время которой был гистологически подтвержден диагноз «наружный генитальный эндометриоз». Пациенток распределили на 4 группы согласно стадийности эндометриоза по классификации Американского общества фертильности. Первая степень распространенности процесса диагностирована у 19 пациенток, вторая степень – у 17 пациенток, третья степень – у 23 пациентки и 26 пациенток с четвертой степенью.

В послеоперационном периоде все пациентки указывали интенсивность болей в баллах по ВАШ на первые, вторые и третьи и десятые сутки. Выписка из стационара производилась на третьи сутки, все пациентки выписаны в удовлетворительном состоянии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено непараметрическое множественное сравнение с использованием критерия Данна. Согласно проведенному анализу, дооперационные оценки боли пациентов с I степенью распространения эндометриоза статистически значимо ниже дооперационных оценок боли пациентов с IV степенью распространения эндометриоза. Уровень значимости 0,0085 для каждого из попарных сравнений был рассчитан исходя из общепринятого уровня значимости 0,05. Других статистически значимых различий дооперационных оценок по ВАШ не установлено (рис. 1, табл. 1).

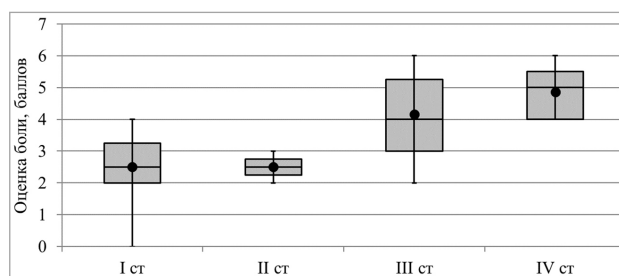


Рис. 1. Дооперационные значения оценок боли по ВАШ у пациенток с различными степенями распространенности НГЭ

В качестве критерия диагностики помимо общепринятой визуальной аналоговой шкалы были использованы аффективная, сенсорная и эвалюативная шкалы, отраженные в болевом опроснике Мак-Гилла. Эвалюативная шкала статистически значимых результатов у пациентов с различными степенями распространения эндометриоза не показала и не явилась эффективным прогностическим звеном для оценки степени распространения процесса. Согласно проведенному

анализу полученных клинических проявлений по аффективной шкале установлено, что наиболее статистически значимой жалобой до операции была обессиливающая боль, характерная для пациентов с IV степенью распространения НГЭ и не характерна для пациентов с I степенью распространения эндометриоза.

Согласно проведенному анализу, наиболее частыми жалобами по сенсорной шкале были схватывающая, колющая и распирающая боль (табл. 2, 3, 4).

Таблица 1

Результаты непараметрического множественного сравнения дооперационных оценок боли по ВАШ в зависимости от степени распространения эндометриоза, $M \pm m$

Сравнение	Критерий	Наблюдаемое значение статистики	Критическое значение статистики	Статистически значимые различия
I ст. / II ст.	Данна	0,223	2,639	Нет
I ст. / III ст.		2,262		Нет
I ст. / IV ст.		3,023		Да
II ст. / III ст.		1,583		Нет
II ст. / IV ст.		2,171		Нет
III ст. / IV ст.		1,119		Нет

Таблица 2

Результаты непараметрического множественного сравнения дооперационных оценок схватывающей боли сенсорной шкалы в зависимости от степени распространения эндометриоза, $M \pm m$

Сравнение	Критерий	Наблюдаемый уровень значимости (p-level)	Критический уровень значимости	Статистически значимые различия
I ст. / II ст.	точный двусторонний критерий Фишера	0,07	0,05	Нет
I ст. / III ст.		0,07		Нет
I ст. / IV ст.		0,01		Да
II ст. / III ст.		0,51		Нет
II ст. / IV ст.		1		Нет
III ст. / IV ст.		0,33		Нет

Таблица 3

Результаты непараметрического множественного сравнения дооперационных оценок колющей боли сенсорной шкалы в зависимости от степени распространения эндометриоза, $M \pm m$

Сравнение	Критерий	Наблюдаемый уровень значимости (p-level)	Критический уровень значимости	Статистически значимые различия
I ст. / II ст.	Точный двусторонний критерий Фишера	0,44	0,05	Нет
I ст. / III ст.		0,02		Да
I ст. / IV ст.		0,62		Нет
II ст. / III ст.		1		Нет
II ст. / IV ст.		0,5		Нет
III ст. / IV ст.		0,12		Нет

Таблица 4

Результаты непараметрического множественного сравнения дооперационных оценок распирающей боли сенсорной шкалы в зависимости от степени распространения эндометриоза, $M \pm m$

Сравнение	Критерий	Наблюдаемый уровень значимости (p-level)	Критический уровень значимости	Статистически значимые различия
I ст. / II ст.	точный двусторонний критерий Фишера	0,2	0,05	Нет
I ст. / III ст.		0,04		Да
I ст. / IV ст.		0,03		Да
II ст. / III ст.		1		Нет
II ст. / IV ст.		1		Нет
III ст. / IV ст.		1		Нет

Дооперационная оценка характера боли показала, что схватывающая и распирающая боль характерны для пациентов с III и IV степенью распространения эндометриоза, а колющая боль оказалась наиболее характерна для пациентов с I степенью распространения эндометриоза.

Для установления статистически значимых различий оценок боли по ВАШ применялся ранговый (непараметрический) критерий Фридмана. Согласно проведенному анализу, степень выраженности болей значительно уменьшается по мере увеличения времени после операции и к десятым суткам пациентки активных жалоб не предъявляли (рис. 2). Средние значения оценок по ВАШ, соответствующие разным моментам наблюдения, приведены в табл. 5.

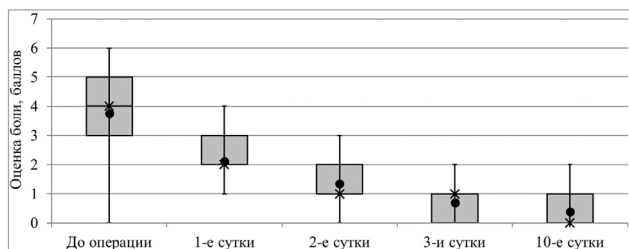


Рис. 2. Значения оценок по ВАШ в разные моменты наблюдения

Таблица 5

Средние значения оценок по ВАШ в разные моменты наблюдения, $M \pm m$

Показатель	Момент наблюдения	Среднее значение, баллы
Оценки боли по ВАШ	до операции	3,76 ± 1,504
	1-е сутки после операции	2,10 ± 0,817
	2-е сутки после операции	1,340 ± 0,897
	3-и сутки после операции	0,690 ± 0,761
	10-е сутки после операции	0,380 ± 0,622

Оценка выраженности болевого синдрома показала, что к 3-м суткам послеоперационного периода она составляла всего лишь 0,6–1,0 балл, что соответствовало градации шкалы «нет боли», и послужило одним из критериев ранней выписки пациенток из стационара.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных интенсивности болей по визуальной аналоговой шкале до операции позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать степень распространения процесса в зависимости от интенсивности болевого синдрома. Так, пациентки с III и IV степенями распространения процесса предъявляли жалобы на более выраженный болевой синдром, исчисляющийся в баллах.

Жалобы на боли в послеоперационном периоде уменьшились до минимума к десятым суткам, что послужило одним из прогностических критериев оценки эффективности хирургического лечения и консервативной терапии в раннем послеоперационном периоде у пациенток с НГЭ, ассоциированным с тазовыми болями.

Оценив результаты статистического анализа по шкалам болевого опросника Мак-Гилла, доказали эффективность аффективной и сенсорной шкал в прогнозировании степени распространенности эндометриоза. Достоверным критерием в прогнозировании IV степени распространения эндометриоза по аффективной шкале явилась жалоба на обессиливающую боль. Схватывающая и распирающая боль, предъявляемая пациентками перед операцией по сенсорной шкале, также коррелировала с IV степенью распространения эндометриоза, а колющую боль предъявляли в своих жалобах пациентки с I степенью эндометриоза.

Несмотря на огромное количество исследований в настоящее время по-прежнему нет четких критериев и маркеров прогноза степени НГЭ. В проведенном нами исследовании выявлены четкие клинические проявления (характер болевых ощущений) для прогнозирования IV и I степени распространенности

эндометриоза, что позволит практикующему врачу акушеру-гинекологу правильно выбрать тактику лечения пациенток с данной патологией и возможность предотвратить прогрессирование заболевания на ранних стадиях. Прогнозирование тяжелых форм эндометриоза на догоспитальном этапе является одним из основных критериев для выбора объема и тактики хирургического лечения с привлечением опытного хирурга для оказания высокоспециализированной помощи.

Оценка болей по ВАШ у пациенток, прооперированных по поводу наружного генитального эндометриоза, также может служить одним из критериев эффективности проведенного лечения, оценки общего состояния больной и более ранней выписки из стационара.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10554.
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):54–64. doi: 10.17116/repro20222801154.
3. Ласкевич А.В., Адамян Л.В., Сонова М.М. и др. Комплексное лечение хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. *Проблемы репродукции*. 2017;23(6):83–89. doi: 10.17116/repro201723683-89.
4. Koninckx P.R., Gomel V., Ussia A., Adamyan L. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue. *Fertility and Sterility*. 2016;106(5):998–1010. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.012.
5. Ben-Meir L.C., Soriano D., Zajicek M. et al. The association between gastrointestinal symptoms and transvaginal ultrasound findings in women referred for endometriosis evaluation: a prospective pilot study. *Ultraschall MED*. 2022;43(05):81–89. doi: 10.1055/a-1300-1887.
6. Ярмолинская М.И., Беганова А.К., Ревенко А.С. Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром и новые возможности терапии. *Гинекология*. 2022;24(6):444–450. doi: 10.26442/20795696.2022.6.201975.
7. Coxon L., Horne A.W., Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:53–67. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014.
8. Кузнецова Д.Е., Прокопенко С.В., Макаренко Т.А. Особенности вегетативного статуса и качество жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом и синдромом хронической тазовой боли. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(4):5–12. doi: 10.17816/JOWD6845-12.
9. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
10. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. *Трудный пациент*. 2017;15(8–9):24–27.

11. Тапильская Н.И., Миронова А.В., Силаева Е.А. и др. Синдром хронической тазовой боли у женщин: факторы риска, алгоритмы дифференциальной диагностики, лечения и профилактики. *Проблемы репродукции*. 2021;27(2):56–64. doi: 10.17116/repro20212702156.

12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin. Number 218. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;135(3):98–109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003717.

13. Singh S.S., Suen M.W.H. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertility and sterility*. 2017; 107(3):549–554.

14. Bafort C., Beebejaun Y., Tomassetti C. et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub3.

REFERENCES

1. Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10554.
2. Adamyan L.V., Andreeva E.N. Endometriosis and its global impact on a woman's body. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):54–64. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20222801154.
3. Laskevich A.V., Adamyan L.V., Sonova M.M. et al. Complex treatment of chronic pelvic pain at external genital endometriosis. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(6):83–89. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201723683-89
4. Koninckx P.R., Gomel V., Ussia A., Adamyan L. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue. *Fertility and Sterility*. 2016;106(5):998–1010. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.012.
5. Ben-Meir L.C., Soriano D., Zajicek M. et al. The association between gastrointestinal symptoms and transvaginal ultrasound findings in women referred for endometriosis evaluation: a prospective pilot study. *Ultraschall MED*. 2022;43(05):81–89. doi: 10.1055/a-1300-1887.
6. Yarmolinskaya M.I., Beganova A.K., Revenko A.S. Endometriosis-associated pain and new therapeutic options: A Review. *Ginekologiya = Gynecology*. 2022;24(6):444–450. (In Russ.) doi: 10.26442/20795696.2022.6.201975.
7. Coxon L., Horne A.W., Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:53–67. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014.
8. Kuznetsova D.E., Prokopenko S.V., Makarenko T.A. Features of the vegetative status and quality of life in patients with external genital endometriosis and chronic pelvic pain syndrome. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(4):5–12. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD6845-12

9. Serov V.N., Sukhikh G.T. Obstetrics and gynecology. Clinical guidelines. 4th ed. Moscow, GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.).
10. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B. et al. Treatment Efficacy In Patients with Pelvic Pain Caused By External Genital Endometriosis. *Trudnyi patsient*. 2017;15(8–9):24–27. (In Russ.).
11. Tapilskaya N.I., Mironova A.V., Silaeva E.A. et al. Chronic pelvic pain syndrome in women: risk factors, differential diagnosis, treatment and prevention. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(2):56–64. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20212702156.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin. Number 218. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;135(3):98–109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003717.
13. Singh S.S., Suen M.W.H. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertility and sterility*. 2017; 107(3);549–554.
14. Bafort C., Beebeejaun Y., Tomassetti C. et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Армен Александрович Григорьянц – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; ✉ mr.vanhelsink@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Наталья Александровна Бурова – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; natalia-burova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Валерия Викторовна Авруцкая – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; v.avrutskaya@rmiap.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Ирина Ивановна Крукиер – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; biochem@rmiap.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>,

Денис Викторович Аксененко – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; dr.aksenenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2820-3160>.

Юрий Владимирович Кильпа – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ООО «СИМБИОЗ» Клиника Золотое Сечение, Ставрополь, Россия; 94456@rambler.ru, <https://orcid.org/009-0004-6354-5670>

Статья поступила в редакцию 12.01.2024; одобрена после рецензирования 15.05.2024; принята к публикации 06.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Armen A. Grigoryants – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ✉ mr.vanhelsink@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Natalia A. Burova – MD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; natalia-burova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Valeria V. Avrutskaya – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; v.avrutskaya@rmiap.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Irina I. Krukier – Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher of the Obstetric and Gynecological Department of Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; biochem@rmiap.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>,

Denis V. Aksenenko – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; dr.aksenenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2820-3160>.

Yuri V. Kilpa – anesthesiologist-intensive care physician, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of SYMBIOSIS LLC, Golden Section Clinic, Stavropol, Russia; 94456@rambler.ru, <https://orcid.org/009-0004-6354-5670>

The article was submitted 12.01.2024; approved after reviewing 15.05.2024; accepted for publication 06.06.2024.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Научная статья

УДК 616.98:578.833.28

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-163-170>

Эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекциям в Волгоградской области в 2022 году

В.П. Смелянский¹✉, К.В. Жуков¹, С.А. Каргашин¹, Д.Н. Никитин¹, И.А. Климина²,
М.Н. Таратутина², Е.И. Ромасова³, Е.В. Кондратенко³

¹ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия

² Управление Роспотребнадзора по Волгоградской области, Волгоград, Россия

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области, Волгоград, Россия

Аннотация. Статья посвящена анализу эпидемиологической ситуации по природно-очаговым инфекциям (ПОИ) в Волгоградской области в 2022 г. Материалы и методы. В работе использовали официальные статистические данные учреждений Роспотребнадзора по ПОИ за 2022 г. Основной метод исследования – эпидемиологический анализ. Результаты и обсуждение. Установлено, что показатели численности мелких млекопитающих, потенциальных носителей ПОИ, а также иксодовых клещей на территории Волгоградской области в сезон 2022 г. были выше аналогичных показателей прошлого года (АППГ). Численность комаров, переносчиков арбовирусных инфекций, не превышала среднесезонных показателей ни у одного вида. При исследовании объектов внешней среды на наличие маркеров возбудителей ПОИ отмечен незначительный рост доли положительных проб по сравнению с АППГ по всем нозологическим формам. Зарегистрированы спорадические случаи заболеваний лихорадкой Западного Нила (ЛЗН), Крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ), геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ), лихорадкой Ку; не выявлены случаи заболевания туляремией, бешенством, лептоспирозом. Показатели заболеваемости населения Волгоградской области по всем ПОИ находились на уровне или ниже показателей по Российской Федерации и Южному федеральному округу.

Ключевые слова: природно-очаговые инфекции, эндемичная территория, эпидемиологическая ситуация, инфекционная заболеваемость, Волгоградская область

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-163-170>

Epidemiological situation of natural focal infections in the Volgograd region in 2022

V.P. Smelyansky¹✉, K.V. Zhukov¹, S.A. Kargashin¹, D.N. Nikitin¹, I.A. Klimina²,
M.N. Taratutina², E.I. Romasova³, E.V. Kondratenko³

¹ Volgograd Plague Control Research Institute of Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia

² Department of Rospotrebnadzor for the Volgograd region, Volgograd, Russia

³ Center of Hygiene and Epidemiology in the Volgograd region, Volgograd, Russia

Abstract. The article is devoted to the analysis of the epidemiological situation of natural focal infections (NFI) in the Volgograd region in 2022. Materials and methods: The work used the official statistics of the institutions of Rospotrebnadzor on NFI for 2022. The main research method is epidemiological analysis. Results and discussion: It has been established that the numbers of small mammals, potential carriers of NFI, as well as ixodid ticks in the territory of the Volgograd region in the season of 2022 were higher than the same indicators of the previous year (SIPY). The number of mosquitoes, carriers of arbovirus infections, did not exceed the average long-term indicators in any species. When examining environmental objects for the presence of markers of NFI pathogens, a slight increase in the proportion of positive samples compared to SIPY in all nosological forms was noted. Sporadic cases of West Nile fever (WNF), Crimean hemorrhagic fever (CHF), hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), ixodes ricinus-borne diseases (TBDs), Q fever have been registered; no cases of tularemia, rabies, leptospirosis were detected. The morbidity rates of the population of the Volgograd region for all NFI were at the level or lower than those for the Russian Federation and the Southern Federal District.

Keywords: natural focal infections, endemic territory, epidemiological situation, infectious morbidity, Volgograd region

© Смелянский В.П., Жуков К.В., Каргашин С.А., Никитин Д.Н., Климина И.А., Таратутина М.Н., Ромасова Е.И., Кондратенко Е.В., 2024

© Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Kargashin S.A., Nikitin D.N., Klimina I.A., Taratutina M.N., Romasova E.I., Kondratenko E.V., 2024

Природно-очаговые инфекции (ПОИ) в настоящее время широко распространены в мире и в Российской Федерации. На международном уровне меры по профилактике распространения отдельных нозологических форм ПОИ предусмотрены Международными медико-санитарными правилами (ММСП, 2005 г.). На национальном уровне действует Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». Постоянный мониторинг за ПОИ осуществляется учреждениями Роспотребнадзора на территориальном, региональном и федеральном уровнях, что позволяет оперативно реагировать на изменения эпидемиологической ситуации [1, 2, 3, 4, 5].

Наиболее значимыми для РФ являются такие инфекции, как чума, туляремия, лихорадка Западного Нила (ЛЗН), Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ), геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), бешенство и другие [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

На территории Волгоградской области существуют очаги целого ряда ПОИ. В настоящее время все районы области эндемичны по туляремии, ЛЗН, ГЛПС, лихорадке Ку, 25 районов – по КГЛ и 11 – по ИКБ [13].

Практически ежегодно регистрируются случаи заболеваний населения ПОИ. Наиболее эпидемиологически значимыми для региона являются арбовирусные инфекции ЛЗН и КГЛ [14].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ эпидемиологических проявлений ПОИ (чума, туляремия, ГЛПС, ЛЗН, КГЛ, ИКБ, Ку-лихорадка, лептоспироз, бешенство) на территории Волгоградской области в 2022 году.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали официальные статистические данные Управления Роспотребнадзора по Волгоградской области, отчеты Федерального бюджетного учреждения здравоохранения Центр гигиены и эпидемиологии (ФБУЗ ЦГиЭ) в Волгоградской области, Федеральных казенных учреждений здравоохранения (ФКУЗ) Элистинская и Астраханская противочумные станции по ПОИ за 2022 г. Основной метод исследования – эпидемиологический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эпидемиологических проявлений ПОИ в 2022 г. подтверждает наличие природных очагов ряда инфекций различной степени активности в большинстве районов Волгоградской области. При мониторинге за природно-очаговыми инфекциями важным критерием для прогнозирования развития ситуации является оценка состояния популяций носителей и переносчиков инфекции.

По данным ФБУЗ ЦГиЭ в Волгоградской области численность мелких млекопитающих (ММ) в Волгоградской области в зимне-весенний период 2022 г. составила 4,7 на 100 ловушко-ночей, что немного превышает показатель аналогичного периода прошлого года (АППГ) – 4,0, но ниже среднеемноголетнего – 7,8 (рис. 1). При этом за зимний период произошло сокращение численности ММ в 1,7 раза. В южных районах и Волго-Ахтубинской пойме средняя численность ММ оказалась незначительно ниже АППГ. В северных районах и в Заволжье средняя численность ММ выше значений АППГ. В летне-осенний период 2022 г. в среднем по области численность ММ составила 15,6 на 100 ловушко-ночей, что выше уровня прошлого года (8,2) и превышает среднеемноголетний показатель (СМП) – 12,4 (рис. 1).

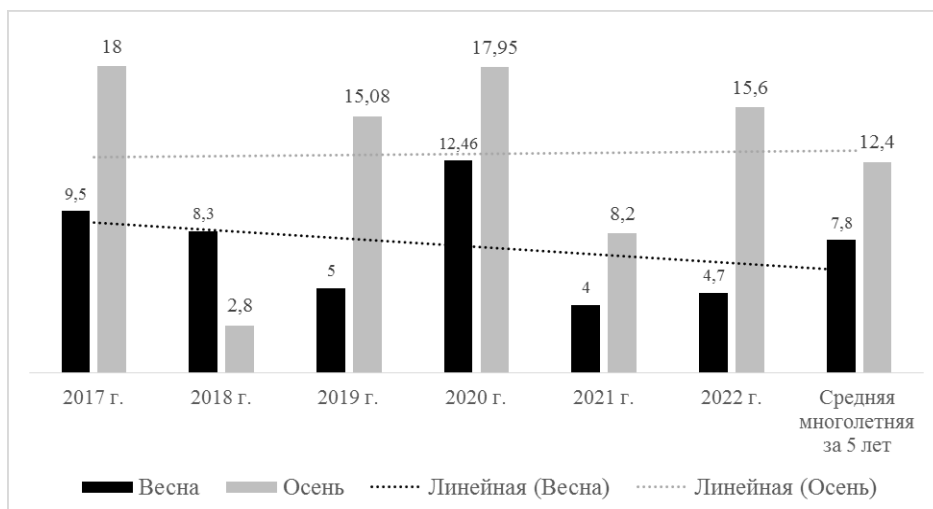


Рис. 1. Сравнительные показатели численности мелких млекопитающих в Волгоградской области за период 2017–2022 гг.

Доминирующим видом, по-прежнему, является лесная мышь – 41,2 %, (АППГ – 44,9 %), содоминантом – полевая мышь – 17,3 % (АППГ – 10,7 %). Среди прочих видов следует отметить значительное снижение доли домовой мыши с 29,7 % в 2021 г. до 12,9 % в 2022 г., рост долей обыкновенной полевки на 9,5 % и желтогорлой мыши на 5,5 % (рис. 2).

В весенний период 2022 г. наблюдалось увеличение численности иксодовых клещей при сборе на флаг (16,0) и со скота (3,7) по сравнению с АППГ (14,3

и 3,0 соответственно) и среднемноголетними показателями (14,1 и 2,75 соответственно). В видовом отношении в сборах на флаг доминировал вид *D. marginatus* (60,2 %, АППГ – 50,5 %), отмечается незначительное увеличение доли в общем сборе *I. ricinus* – 0,9 % (АППГ – 0,3 %). В видовом соотношении в общем сборе клещей с животных доминировал вид *H. scupense* – 79,9 % (АППГ – *H. marginatum* – 78,4 %). В южных районах, Заволжье и в Волго-Ахтубинской пойме при обследовании скота отмечается рост индекса доминирования *H. scupense*.

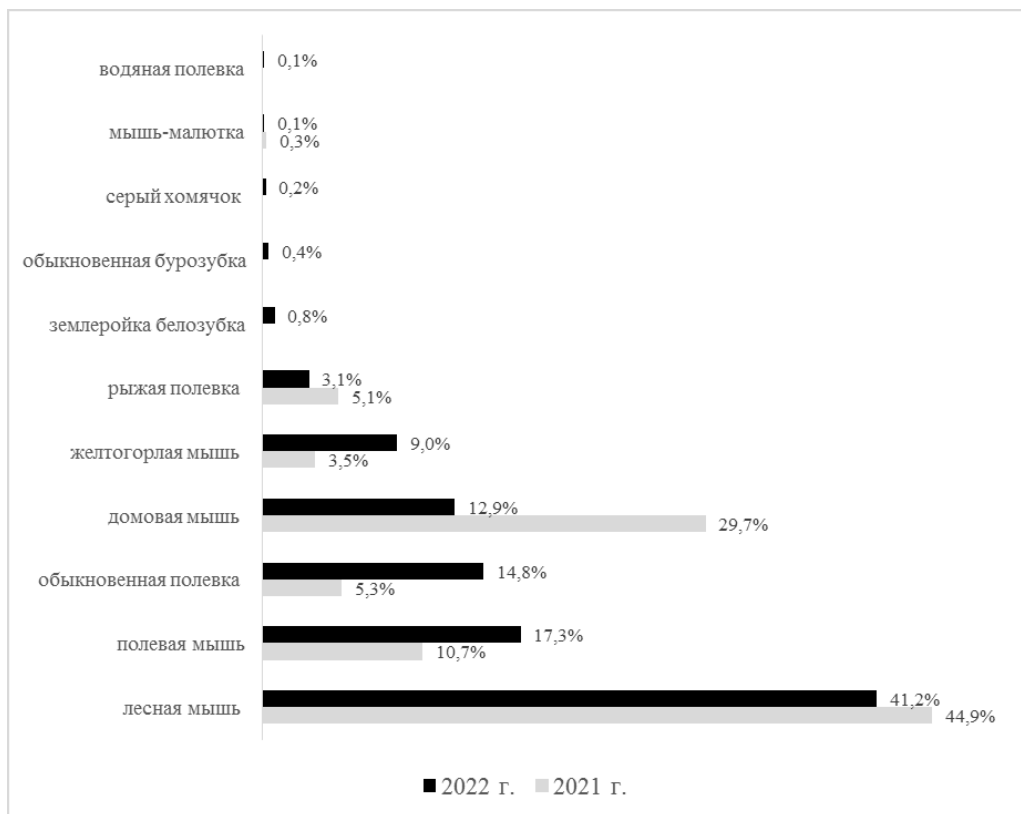


Рис. 2. Долевое распределение видов мелких млекопитающих на территории Волгоградской области в 2021–2022 гг.

В летне-осенний период в природе на флаг в среднем численность клещей составила 14,1 за 1 флаго-час, что превышает среднемноголетние показатели (10,2). В видовом отношении в сборах на флаг доминировал вид *D. reticulatus* (60,1 %). При сборе клещей с животных индекс обилия в среднем составил на КРС – 3,0, что незначительно превышает среднемноголетний показатель (2,7). В видовом соотношении в общем сборе клещей с животных доминировал вид *H. marginatum* (50,9 %). В Южной зоне и Волго-Ахтубинской пойме на КРС отмечается высокий индекс доминирования *H. marginatum* (92,0 и 95,4% соответственно). В Северной зоне клещи *H. marginatum* обнаружены в Руднянском районе (11,1 %). При обследовании природных биотопов Северной зоны доминантным оказался вид *D. reticulatus* – 44,7 %.

Погодные условия 2022 г. были неустойчивы на протяжении всего лета, что замедляло развитие преимагинальных фаз комаров в водоемах, в связи с чем среднемесячный показатель не превышал среднемноголетних показателей ни у одного вида комаров.

Чума. Единственной эндемичной для области ПОИ, возбудитель которой относится к I группе патогенности (опасности) в соответствии с действующими СанПиН, является чума.

На территории нескольких районов Волгоградской области расположены два природных очага чумы: Прикаспийский Северо-Западный степной (в пределах Октябрьского и Светлоярского районов) и Волго-Уральский степной (на землях Ленинского и Палласовского районов). В последние десятилетия в природных очагах на территории Волгоградской

области эпизоотии чумы не регистрировались. В настоящее время в них отмечено развитие длительного межэпизоотического периода. Основным носителем чумы является малый суслик, численность которого находится на низком уровне и не превышает 2,5 особи на 1 га.

По прогнозу Элистинской и Астраханской противочумных станций, закрепленных за очаговыми территориями Волгоградской области, эпизоотических проявлений чумы в предстоящий сезон не ожидается.

Туляремия. В 2022 г. в Российской Федерации значительно возросла заболеваемость туляремией (до 113 случаев по сравнению с 17 в 2021 г.). В том числе в Южном федеральном округе зарегистрировано 6 больных туляремией (2 – в Республике Крым, 3 – в Краснодарском крае, 1 больной в Ростовской области). В 2021 г. в ЮФО было выявлено 2 больных туляремией.

В настоящее время все 33 района области, а также города Волгоград и Волжский являются эндемичными по туляремии. В разные годы удельный вес положительных результатов исследования объектов внешней среды варьировался в широких пределах. Доля положительных результатов на наличие маркеров возбудителя туляремии в 2022 г. (22 %) оказалась выше аналогичных показателей 2021 г. (14 %).

На территории Волгоградской области заболеваемость туляремией не регистрируется с 2008 года, что может быть связано с активно проводимой специфической профилактикой инфекции. В 2022 году привито от туляремии 91549 человек (в 2021 г. – 67 769 человек). При контроле напряженности иммунитета населения области к возбудителю туляремии в 2022 г. из 1405 проб (сыворотки крови) в 70,5 % выявлены специфические антитела (АТ). Причем процент положительных проб варьировал от 51 % в Алексеевском районе до 97 % в Быковском районе.

Учитывая увеличение доли положительных проб в объектах внешней среды, а также рост численности носителей и переносчиков инфекции, не исключены локальные эпизоотии туляремии в местах концентрации ММ, возможна спорадическая заболеваемость людей.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрировано 6949 случаев заболевания ГЛПС (показатель 4,7 на 100 тыс.), что более чем в три раза превышает показатель 2021 г. (2289 больных ГЛПС). Это второй показатель после ИКБ среди ПОИ по встречаемости в РФ (доля ГЛПС составляет 36,6 %). В ЮФО также отмечен рост заболеваемости ГЛПС с 5 случаев в 2021 г. до 36 – в 2022 г.

Волгоградская область относится к территориям с низким уровнем заболеваемости ГЛПС. В то же время в 2022 г. увеличилась по сравнению с предыдущим годом доля положительных проб при исследовании

ММ, основных носителей хантавирусов (с 1,8 % в 2021 г. до 3,4 % в 2022 г.). Скрининговые обследования групп риска (сельскохозяйственные работники из трех районов области) показали наличие АТ в 4 % проб. Выросло число заболеваний ГЛПС с одного в 2021 г. до 4 (показатель 0,16 на 100 тыс.) в 2022 г. (в Руднянском районе – 3 случая и в Жирновском районе – 1).

Эпидемиологическая обстановка по ГЛПС на территории Волгоградской области относительно благополучная. Учитывая циркуляцию хантавирусов среди ММ, в среднесрочной перспективе возможны спорадические случаи ГЛПС, главным образом в северной и центральной зонах области.

Лихорадка Ку. По Ку-лихорадке в Российской Федерации отмечен значительный рост числа случаев заболеваний в 2022 г. по сравнению с предыдущим годом (в 2022 г. зарегистрировано 156 больных (показатель 0,11 на 100 тыс.), в 2021 г. было выявлено 43 случая коксииллез).

Эпидемиологическая обстановка по лихорадке Ку на территории Волгоградской области характеризуется спорадической заболеваемостью населения. За последние 6 лет было зарегистрировано 6 случаев заболевания: 5 случаев в 2017 г. и 1 – в 2019 г.

В 2022 г. увеличилась по сравнению с предыдущим годом доля положительных проб при исследовании носителей и переносчиков коксиилл (с 5,5 % в 2021 г. до 8,3 % в 2022 г.). Причем отмечен значительный рост процента положительных результатов при исследовании проб иксодовых клещей (4,9 % в 2021 г. и 10,8 % – в 2022 г.), что может привести к обострению эпизоотической ситуации в природных очагах.

Эпидемиологическая обстановка по лихорадке Ку на территории Волгоградской области относительно благополучная. При скрининговом обследовании 208 работников животноводства из 5 районов области в 5 сыворотках крови выявлены АТ к коксииллам Бернета (2,4 %). Зарегистрирован 1 случай заболевания лихорадкой Ку (показатель 0,04 на 100 тыс.).

С учетом роста доли положительных проб при исследовании носителей и переносчиков коксииллез на территории Волгоградской области не исключена спорадическая заболеваемость людей.

Иксодовый клещевой боррелиоз. В целом по Российской Федерации в 2022 г. среди ПОИ по числу случаев заболеваний лидировал ИКБ (7264 случая, показатель 4,9 на 100 тыс., что составило 38,3 % от суммарного числа всех учтенных ПОИ). Причем большинство случаев пришлось на регионы Центрального федерального округа.

На территории Волгоградской области активность природного очага ИКБ и случаи заболевания среди людей регистрируются с 1999 года. Энзоотичными по ИКБ являются 11 административных территорий.

В течение многолетнего периода заболеваемость ИКБ находится на спорадическом уровне и не превышает показатели по РФ и ЮФО. При скрининговом обследовании 225 жителей 4 районов области в сыворотке крови двух человек выявлены АТ к *Borrelia burgdorferi* (0,9 %).

В 2020 и 2021 гг. было зарегистрировано по 1 случаю заболевания ИКБ, в 2022 г. число больных возросло до 4 (показатель 0,16 на 100 тыс.): по одному случаю в Новоаннинском, Урюпинском районах и г. Волгограде (завозной из Екатеринбургa), г. Михайловке (завозной из Кировской области). Рост численности основного переносчика возбудителя боррелиоза – клещей *I. ricinus* может привести к обострению эпизоотологической обстановки по ИКБ, а также спорадической заболеваемости людей.

Лихорадка Западного Нила. В эпидемический сезон 2022 г. в России зарегистрировано 33 случая заболевания населения ЛЗН (показатель 0,02 на 100 тыс.), что в 2,3 раза ниже значений прошлого эпидемического сезона (в 2021 г. было выявлено 76 больных ЛЗН).

В связи с циркуляцией вируса Западного Нила (ВЗН) на всей территории области общая эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по ЛЗН в Волгоградской области остается не благополучной.

В 2022 г. обследовано на наличие анамнестических АТ к ВЗН 1111 человек. Положительные результаты получены в 177 случаях (15,9 %), что подтверждает широкое распространение ЛЗН среди населения области и наличие значительной доли нерегистрируемых случаев заболеваний.

За последние 5 лет зарегистрировано 55 случаев заболевания населения области: 28 – в 2018 г., 12 – в 2019 г., 1 – в 2020 г., 13 – в 2021 г. В 2022 г. выявлен 1 случай заболевания лихорадкой Западного Нила (показатель 0,04 на 100 тыс.).

В ходе проведенных в 2022 г. исследований на базе референс-центра по мониторингу за возбудителем лихорадки Западного Нила (ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора) проб энтомологического материала в 3,4 % исследуемых образцов выявлена РНК ВЗН, что ниже показателя 2021 г. (4,8 %).

По данным углубленных молекулярно-генетических исследований все изоляты 2022 г. принадлежали ко 2 генотипу ВЗН, кластеризовались в отдельную группу, в которую также вошли полногеномные последовательности ВЗН, впервые выявленные на территории Волгоградской области в 2021 г.

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) в Волгоградской области занимает ведущее место среди инфекций, передающихся клещами (ИПК). Эндемичными по КГЛ в настоящее время являются 25 районов области.

В 2022 г. в Волгоградской области зарегистрированы 2 случая КГЛ, по одному случаю в Котельниковском

и Городищенском районах (показатель на 100 тысяч населения – 0,08). Следует отметить, что больше половины случаев заболеваний по РФ приходится на ЮФО, где зарегистрирован 31 случай из 60. Показатель заболеваемости в ЮФО составил 0,19 на 100 тысяч населения, в РФ – 0,04 на 100 тысяч населения.

Вызывает настороженность доминирование в сезон 2022 г. клещей *H. marginatum*, основных носителей вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), в южных районах и Волго-Ахтубинской пойме на КРС (92 и 95,4 % соответственно), а также выявление клещей данного вида на территории самых северных районов области (Еланского, Руднянского, Жирновского). Распространение клещей *H. marginatum* на более северные территории сопровождается потенциальной опасностью инфицирования КГЛ жителей новых районов области.

В 2023 г. референс-центром по мониторингу за возбудителем КГЛ (ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора) было проведено генотипирование РНК изолятов вируса ККГЛ, полученных из гомогенатов пулов клещей, собранных в 2022 г. на территории Волгоградской области. В результате проведенных исследований установлена принадлежность данных изолятов к подгруппе Va (Ставрополь – Ростов – Астрахань) и подгруппе Vb (Волгоград – Ростов – Ставрополь) геноварианта Европа-1, характерным для нашей области.

Лептоспироз. В 2022 г. в Российской Федерации отмечено незначительное снижение заболеваемости населения лептоспирозом с 94 случаев в 2021 г. до 89 – в 2022 г., а в ЮФО рост числа зарегистрированных случаев более чем в 4 раза: с 5 больных в 2021 г. до 22 в 2022 г.

В последнее десятилетие в Волгоградской области удалось ликвидировать групповую и вспышечную заболеваемость лептоспирозной инфекцией населения, проживающего на энзоотичной территории. Последний случай лептоспироза был зарегистрирован в 2019 г. Ежегодные скрининговые обследования объектов окружающей среды позволяют судить о низком уровне активности природных очагов инфекции.

При обследовании 196 лиц (животноводы, ветеринарные работники) из 5 районов области у 12 человек (6,5 %) обнаружены АТ к возбудителю лептоспироза. Большинство положительных результатов получено в Алексеевском районе, где из 50 проб 11 оказались положительными (22 %). Данный факт подтверждает различную степень активности очагов лептоспироза на территории области и перенесенные без официальной регистрации заболевания. В 2022 г. случаев заболевания лептоспирозом, как и в предыдущие 2 года, не зарегистрировано.

Бешенство. Резкое обострение эпидемиологической ситуации в Волгоградской области по бешенству произошло в 2021 г., когда было зарегистрировано два случая заболевания людей из 6 по РФ. Эпизоотии бешенства были выявлены в 16 районах области. Зарегистрировано 54 случая лабораторно подтвержденного бешенства среди животных (АППГ-27 случаев), из них: собаки – 22, кошки – 4, КРС – 15, мелкий рогатый скот – 1, лошадь – 1, лисы – 7, волк – 1, куницы – 3.

За медицинской помощью в медицинские организации Волгоградской области в 2021 г. обратилось 8 128 человек, пострадавших от нападения животными (укусы, ослонение) (АППГ – 4 998 человек), в том числе от нападения дикими животными – 128 человек (АППГ – 102).

В 2022 г. ситуация значительно улучшилась, снизилось число лабораторно подтвержденных случаев бешенства животных до 11, заболевания людей бешенством, гидрофобией не зарегистрированы (АППГ – 2 случая).

Следует отметить активно проводимую работу по профилактике ПОИ. В 2022 г. в местах массового пребывания людей в Волгоградской области проведены дезинсекционные обработки водных объектов – 2 950,60 га и прибрежной растительности – 1 133,00 га; акарицидные обработки в местах массового пребывания населения составили 302,50 га, на территории детских оздоровительных лагерей (ДОЛ) – 740,00 га; дератизационные обработки проводились на территории ДОЛ: в помещениях – 81,20 тыс. м², на открытой территории – 172,60 га.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2022 г. на территории Волгоградской области сохранялась относительно стабильная эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекциям. Отмечено снижение заболеваемости населения лихорадкой Западного Нила, на уровне среднесезонных значений оставалась заболеваемость Крымской геморрагической лихорадкой, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, иксодовым клещевым боррелиозом, лихорадкой Ку, не регистрировались случаи заболевания чумой, туляремией, лептоспирозом, бешенством. Показатели заболеваемости населения Волгоградской области по всем ПОИ находились на уровне или ниже показателей по Российской Федерации и Южному федеральному округу.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Пенъевская, Н.А., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н. и др. Обзор эпидемиологической ситуации по клещевым риккетсиозам в 2022 г. в Российской Федерации в сравнении с 2013–2021 гг., прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;2:35–48. doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-35-48.

2. Тришина А.В., Березняк Е.А., Пичурина Н.Л. и др. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Ростовской области. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;2:160–166. doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-160-166.

3. Иванова А.В., Сафронов В.А., Зубова А.А. и др. Методические подходы к оценке экономического ущерба, связанного с заболеваемостью геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;1:96–104. doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-96-104.

4. Полещук Е.М., Тагакова Д.Н., Сидоров Г.Н. и др. Случаи летальной лиссавирусной инфекции у людей после контактов с рукокрылыми на Дальнем Востоке России в 2019–2021 гг. *Вопросы вирусологии.* 2023;68(1): 45–58. doi: 10.36233/0507-4088-156.

5. Яшина Л.Н., Иванов Л.И., Компанец Г.Г. и др. Хантавирусы (*Hantaviridae: Orthohantavirus*), циркулирующие среди насекомых на Дальнем Востоке России. *Вопросы вирусологии.* 2023;68(1):79–85. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-165>.

6. Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Кузнецов А.А. и др. Совершенствование эпидемиологического надзора за природными очагами чумы Российской Федерации и прогноз их эпизоотической активности на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;1:67–74. doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-67-74.

7. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н. и др. Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis* subsp. *holarctica*, анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2022 г. и прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;1:37–47. doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-37-47.

8. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш. и др. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2022 г. и прогноз ее развития на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;1:85–95. doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-85-95.

9. Путинцева Е., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н. и др. Лихорадка Западного Нила в Российской Федерации в 2022 г., прогноз заболеваемости на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;1:75–84. doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-75-84.

10. Волынкина А.С., Ткаченко Н.О., Малецкая О.В. и др. Крымская геморрагическая лихорадка: эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Российской Федерации в 2022 г., прогноз заболеваемости на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;2:6–12. doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-6-12.

11. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е. и др. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2013–2022 гг. и прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;2:75–87. doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-75-87

12. Полещук Е. М., Сидоров Г. Н., Е. С. Савкина Е. С. Эпизоотолого-эпидемиологическая характеристика бешенства в России в 2019–2021 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;2:49–60. doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-49-60.

13. Смелянский В.П., Жуков К.В., Бородай Н.В. и др. Современное состояние проблемы природно-очаговых инфекций на территории Волгоградской области. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНISO*. 2021;29(11):83–93. doi: 10.35627/2219-5238/2021-29-11-83-93.

14. Молчанова Е.В., Мачнева А. Ю., Герасимова А.Д. и др. Предикторы формирования и функционирования природных очагов арбовирусных инфекций на территории Волгоградской области. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(3):20–28. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-20-28.

REFERENCES

1. Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Shpynov S.N. et al. Review of Epidemiological Situation on Rickettsioses in the Russian Federation in 2022 as Compared with 2013–2021, Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;2:35–48. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-35-48.

2. Trishina A.V., Bereznyak E.A., Pichurina N.L., et al. Current State of the Issue of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Rostov Region. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;2:160–166. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-160-166.

3. Ivanova A.V., Safronov V.A., Zubova A.A. et al. Methodological Approaches to Assessing the Economic Damage Associated with the Incidence of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Russian Federation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):96–104. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-96-104.

4. Poleshchuk E.M., Tagakova D.N., Sidorov G.N. et al. Lethal cases of lyssavirus encephalitis in humans after contact with bats in the Russian Far East in 2019–2021. *Voprosy virusologii = Problems of virology*. 2023;68(1):45–58. (In Russ.) doi: 10.36233/0507-4088-156.

5. Yashina L.N., Ivanov L.I., Kompanec G.G. et al. Shrew-borne hantaviruses (Hantaviridae: Orthohantavirus) in the Far East of Russia *Voprosy virusologii = Problems of virology* 2023;68(1):79–85. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-165>.

6. Popov N.V., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A. et al. Improvement of Epidemiological Surveillance of Natural Plague Foci of the Russian Federation and the Forecast of Their Epizootic Activity for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii =*

Problems of Particularly Dangerous Infections. 2023;1:67–74. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-67-74.

7. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N. et al. Multidrug Resistance of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, Epizootiological and Epidemiological Analysis of the Situation on Tularemia in the Russian Federation in 2022 and Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;1:37–47. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-37-47.

8. Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Isaeva G.Sh. et al. Analysis of the Epidemiological Situation of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Russian Federation in 2022 and Forecast of its Development for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;1:85–95. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-85-95.

9. Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N. et al. West Nile Fever in the Russian Federation in 2022, the Incidence Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;1:75–84. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-75-84.

10. Volynkina A.S., Tkachenko N.O., Maletskaya O.V. et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Epidemiological and Epizootiological Situation in the Russian Federation in 2022, Incidence Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;2:6–12. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-6-12.

11. Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalinova N.E. et al. Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borrelioses in the Russian Federation in 2013–2022 and Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;2:75–87. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-75-87.

12. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Savkina E.S. Epizootiological and Epidemiological Characteristics of Rabies in Russia in 2019–2021. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;2:49–60. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-49-60.

13. Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Borodai N.V. et al. The problem of natural focal infectious diseases in the Volgograd Region: A state-of-the-art review. *Zdorov'e nase-leniya i sreda obitaniya – ZNiSO = Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;29(11):83–93. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2021-29-11-83-93.

14. Molchanova E.V., Machneva A.Yu., Gerasimova A.D. et al. Predictors for the formation and functioning of natural foci of arboviral infections in the territory of the Volgograd region. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(3):20–28. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-20-28.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Владимир Петрович Смелянский – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории санитарной охраны территории и противоэпидемического обеспечения, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2403-4208>, vari2@sprint-v.com.ru

Кирилл Вадимович Жуков – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8000-3257>

Дмитрий Николаевич Никитин – научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и энтомологического мониторинга, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>

Станислав Александрович Каргашин – младший научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2498-9947>

Ирина Анатольевна Климина – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Волгоградской области, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6863-0701>, sanohrana@34.rospotrebnadzor.ru

Мария Николаевна Таратутина – начальник отдела надзора на транспорте и санитарной охраны территории, Управление Роспотребнадзора по Волгоградской области, Волгоград, Россия; sanohrana@34.rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5919-487X>

Елена Ивановна Ромасова – заместитель главного врача, Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области, Волгоград, Россия; epidooi@fguz-volgograd.ru

Евгения Валерьевна Кондратенко – заведующая отделением по обеспечению надзора за особо опасными и природно-очаговыми инфекциями Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области Волгоград, Россия; epidooi@fguz-volgograd.ru

Статья поступила в редакцию 22.08.2023; одобрена после рецензирования 20.02.2024; принята к публикации 06.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vladimir P. Smelyansky – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Sanitary Protection of the Territory and Anti-epidemic Provision, Volgograd Scientific Research Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Volgograd, Russia; vari2@sprint-v.com.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2403-4208>

Kirill V. Zhukov – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8000-3257>

Dmitry N. Nikitin – Researcher at the Laboratory of Epidemiological Analysis and Entomological Monitoring, Volgograd Scientific Research Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>

Stanislav A. Kargashin – Junior Researcher, Volgograd Scientific Research Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2498-9947>

Irina A. Klimina – Deputy Head of the Rospotrebnadzor Department for the Volgograd Region, Volgograd, Russia; sanohrana@34.rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6863-0701>

Maria N. Taratutina – Head of the Department of Transport Supervision and Sanitary Protection of the Territory, Department of Rospotrebnadzor for the Volgograd Region, Volgograd, Russia; sanohrana@34.rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5919-487X>

Elena I. Romasova – Deputy Chief Physician, Center for Hygiene and Epidemiology in the Volgograd Region, Volgograd, Russia; epidooi@fguz-volgograd.ru

Evgeniya V. Kondratenko – Head of the Department for Supervision of Especially Dangerous and Natural Focal Infections of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Volgograd Region, Volgograd, Russia; epidooi@fguz-volgograd.ru

The article was submitted 22.08.2023; approved after reviewing 20.02.2024; accepted for publication 06.06.2024.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Научная статья

УДК 612.171.1

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-171-176>

Протезирование клапанов сердца: современные тенденции

Регина Александровна Бессонова

Купинская центральная районная больница, Купино, Россия

Аннотация. В настоящее время кардиохирургические операции имеют высокую безопасность в плане защиты внутренних органов от ишемии, кардиоплегии. Это позволяет проводить радикальные вмешательства даже у ослабленных пациентов с факторами риска периоперационной летальности. Вместе с этим, классические операции по замене клапанов сердца не оптимальны и инвалидизируют пациента. Цель исследования – критический анализ современного состояния проблемы протезирования клапанов сердца, оценка альтернативных методов протезирования. Для замены атриовентрикулярного клапана наиболее подходящим биопротезом может оказаться человеческий митральный аллогraft, который позволяет в полной мере заменить сложные структуры АВ-клапана в связи с идентичностью анатомии, может работать содружественно со всеми функциональными структурами левого желудочка, имеет потенциал к репопуляции тканями пациента, достаточную прочность и относительно простую и постоянную анатомию (в сравнении с трикуспидальным аллогraftом), при этом является безопасным в плане отторжения. В настоящее время имеется большой набор альтернативных вариантов протезирования клапанов сердца. Многие из них отличаются большей физиологичностью, анатомичностью, безопасностью в плане протезозависимых осложнений по сравнению с классическими каркасными протезами.

Ключевые слова: митральный аллогraft, протезирование, клапан сердца, биопротез, гемостаз

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-171-176>

Prosthetics of heart valves: current trends

Regina A. Bessonova

Kupinskaya Central District Hospital, Kupino, Russia

Abstract. Nowadays, cardiac surgery is highly safe in terms of protecting internal organs from ischemia and cardioplegia. This allows for radical interventions even in weakened patients with risk factors for perioperative mortality. At the same time, classical heart valve replacement operations are suboptimal and invalidate the patient. The purpose of the study is a critical analysis of the current state of the problem of prosthetics of heart valves, evaluation of alternative methods of prosthetics. To replace the atrioventricular valve, the most suitable bioprosthesis may be a human mitral allograft, which allows you to fully replace the complex structures of the AV valve due to the identity of the anatomy, can work cooperatively with all functional structures of the left ventricle, has the potential to repopulate the patient's tissues, sufficient strength and a relatively simple and permanent anatomy (compared with tricuspid allograft), while it is safe in terms of rejection. Currently, there is a large set of alternative options for prosthetics of heart valves. Many of them are characterized by greater physiology, anatomicity, and safety in terms of prosthesis-dependent complications compared to classic skeleton prostheses.

Keywords: mitral allograft, prosthetics, heart valve, bioprosthesis, hemostasis

Врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца – важная медико-социальная проблема в масштабах как Российской Федерации, так всего мира. Так, в нашей стране примерно 60 тысяч пациентов нуждаются в протезировании клапанов сердца, при этом в год выполняется всего лишь около 20 тысяч операций [1].

Для многих кардиохирургических центров в настоящее время доступны старые технологии протезирования, что значительно ограничивает показания к операции. Современные малоинвазивные и эндоваскулярные технологии применяются крайне ограниченно, не говоря уже о высокотехнологичных вмешательствах по максимально физиологичной замене пораженного клапана [2].

Золотым стандартом протезирования клапанов сердца является протезирование каркасными протезами. Каркасные протезы клапанов сердца имеют следующий дизайн: они состоят из опорного аппарата, как правило, из титана, и запирающего элемента, представленного жестким материалом, например, карбидом, или биологической тканью. Такие протезы фиксируются за жесткое опорное кольцо П-образными швами. Данная технология является стандартизированной, современные конструкторские бюро выпускают целые линейки размерного ряда для подбора протеза по размерам опорного кольца. В силу четко разработанного алгоритма время пережатия аорты и время операции находится на уровне 40–50 мин, что вполне

приемлемо для современного анестезиологического пособия и несет минимальные риски [3]. Вместе с этим применение стандартных каркасных протезов ограничено. Если используется механический протез клапана, то пациент, получивший его, обречен на пожизненную антикоагуляцию варфарином, антагонистом витамина К [4].

Данный препарат крайне сложно дозировать, при превышении его концентрации происходит смещение системы гемостаза в сторону гипокоагуляции, что ассоциируется с высоким риском геморрагических осложнений (данные осложнения могут произойти идиопатически, например, геморрагический инсульт головного мозга, или ассоциироваться с травматизмом, в связи с чем пациент ограничен в физической активности и должен беречься от травм). Недостаточная доза, наоборот, ассоциируется с гиперкоагуляцией – происходит тромбоз механического протеза вследствие неоптимальной протезной гемодинамики и инородности запирающего элемента конструкции. К тому же активность препарата сильно зависит от его метаболизма в печени, который может меняться на протяжении жизни [5].

Тем не менее блокирование витамин К-зависимых компонентов системы гемостаза – единственный способ эффективной антикоагуляции при наличии у пациента механического протеза клапана сердца. Другие антикоагулянты не обладают настолько широким подавлением внутреннего пути активации коагуляционного звена гемостаза, в связи с чем применение современных безопасных препаратов пока невозможно [6].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время механические протезы клапанов сердца не являются физиологичной заменой нативных клапанов, их невозможно безопасно устанавливать больным с коагулопатиями, некоторыми системными заболеваниями, в старческом возрасте. При этом данный вид протезирования, по сути, инвалидизирует больного [7].

Альтернатива механическим протезам – биологические протезы на опорном каркасе. Данные протезы имеют принципиальное отличие – их запирающий элемент состоит из биологической ткани, взятой от животного другого вида. Это позволяет избавиться от пожизненной антикоагуляции и приема каких-либо препаратов, влияющих на гемостаз, что является безусловным преимуществом биопротезов. Биопротезы позволяют вести пациенту активный образ жизни, заниматься спортом, женщинам репродуктивного возраста можно безопасно вынашивать плод и рожать [8].

Створки биологических протезов клапанов сердца состоят из природного эластичного материала, обработанного специальным способом. Чаще всего это обработанный перикард крупного рогатого скота. Данный материал гораздо лучше «приживается» в организме, вместе с этим, не обладает высокой биосов-

местимостью, так как все же взят от животного другого вида. Помимо этого, он является нежизнеспособным, так как его лишили антигенных свойств путем удаления клеточных элементов различными ионными и неионными детергентами. В итоге данный материал, хотя и более физиологичен, не способен долго существовать в организме пациента. Он не имеет в своей структуре живых клеток, в связи с чем не может самообновляться. Это приводит к тому, что биопротезы пригодны только для работы в течение 7–8 лет, после чего их створки разрушаются и протез необходимо менять. Кроме того, их имплантация ассоциируется с повышенным риском протезного инфекционного эндокардита, так как биостворки имеют адгезивную поверхность и не покрыты эндотелием [9].

Таким образом, до сих пор используются неоптимальные технологии протезирования клапанов сердца, что качественно не влияет на функциональное состояние пациента и не дает шанс на полное излечение. Развивающиеся новые технологии могут значительно изменить данное направление кардиохирургии [10].

В силу ограниченного применения новых технологий протезирования клапанов сердца, в отечественном медицинском сообществе нет четкого понимания о возможностях кардиохирургии.

Особенно актуальна данная проблема среди непрофильных специалистов. Кардиологи, гинекологи, терапевты, ревматологи и прочие специалисты, лечащие пациентов по основному заболеванию, могут иметь неправильное представление о кардиальном прогнозе и современных тенденциях клапанной кардиохирургии.

Для отбора литературы использовалась база данных PubMed. Работы отбирались по запросам: mitral valve prostheses, aortic valve prostheses, neocuspidisation of arterial valves, heart homografts и прочим.

Протезирование аортального клапана. Очень быстро появилось большое количество альтернативных механическому протезированию (которое, как было понятно в самом начале, не может стать идеальной заменой клапана) вариантов вмешательств. Современные вмешательства на аортальном клапане стремятся к почти полной анатомичности и физиологичности [11].

Среди них – использование человеческих аортальных аллографтов, операция Росса, некуспидизация аортального клапана. Также не стоит забывать о том, что именно в аортальной позиции было впервые проведено протезирование эндоваскулярным способом и с использованием бесшовной методики.

Клапанные аортальные аллографты – это протезы клапанов сердца, взятые от организма того же вида, к которому принадлежит пациент, то есть взятые от человека. Современное законодательство не позволяет пересаживать аллографты по принципам трансплан-

тации сердца, то есть от живого (находящегося в клинической смерти) донора органов [12] (рис. 1).

Тем не менее активно используются трупные клапанные аллографты, которые забираются из морга по определенным правилам, обрабатываются в растворе из антибактериальных препаратов и питательной среды, после чего замораживаются и хранятся до восстановления [13].

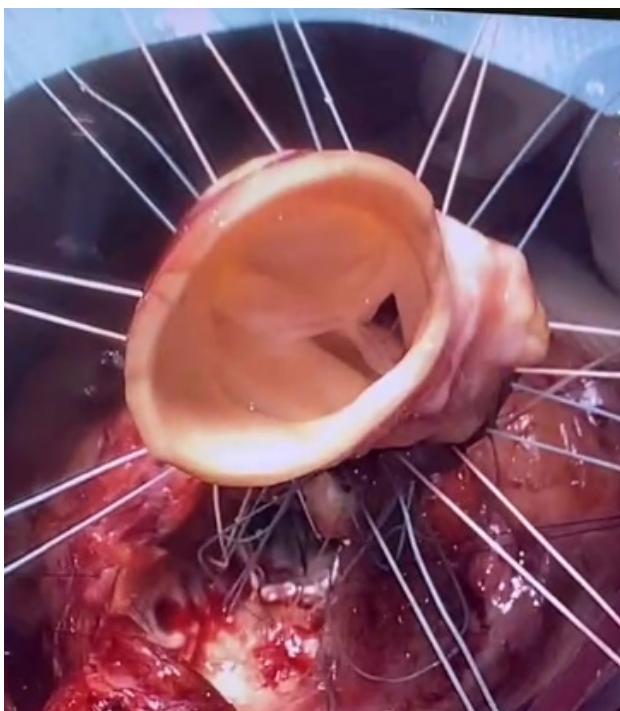


Рис. 1. Трупный аортальный аллографт

Современный метод хранения, криоконсервация, увеличивает продолжительность консервации биоматериала на неопределенно долгий срок, при этом его качество не теряется – после разморозки аллографта большая часть клеток остается жива, а гистологически данный аллографт неотличим от нативного клапана [14].

Очевидно, что подобный протез, обладающий идентивной анатомией, может быть хорошей заменой пораженному клапану [15].

Применение аортальных аллографтов в настоящее время ограничено сложностью изготовления и хранения биоматериала (по сравнению с классическими протезами), сложностью хирургической техники (размер аллографта не стандартизирован, в связи с чем его необходимо адаптировать к анатомии пациента, а данной техникой обладают не все хирурги) [16].

Тем не менее получены позитивные результаты. Так, М. Yasoub добился 95%-й свободы от протезозависимых осложнений у пациентов, которым выполняли протезирование аортального клапана аортальным аллографтом [17].

Операции Росса заключается в замене аортального клапана собственным клапаном пациента – клапаном легочной артерии. Клапан легочной артерии (легочный аутографт) обладает максимальной биосовместимостью, так как взят из собственного организма, в связи с этим он может активно расти, обновляться, что актуально для детской кардиохирургии. Аутографт с большей вероятностью приживется и сможет расти вместе с пациентом, быть заменой пораженному клапану на всю жизнь. В позицию клапана легочной артерии, в свою очередь, имплантируется альтернативный протез, чаще всего, аллографт [18].

В концепции операции Росса лежит жертва клапаном легочной артерии ради наилучшей из возможных замен для аортального клапана. В свою очередь, в позиции легочной артерии может быть менее качественный протез – аллографт, который может не обладать такими идеальными характеристиками, как аутографт, но это не будет клинически значимо [19].

В настоящее время операция Росса – эталон хирургии корня аорты [20].

Неокуспидизация. Данная операция заключается в восстановлении створок аортального клапана из собственной ткани пациента – аутоперикарда. Аутоперикард, «сердечная сорочка», представляет собой тонкий листок достаточно крепкой ткани, из которой можно выкраивать створки клапана, после чего имплантировать их в аортальную позицию (рис. 2). Данный клапан имеет ряд преимуществ – он идеален по биосовместимости, так как состоит из собственной ткани пациента, при этом ткань берется из внесердечных структур (в отличие от операции Росса), в связи с чем нет необходимости в многоэтапном вмешательстве на сердечно-сосудистой системе, все манипуляции сконцентрированы только на одном пораженном клапане [21].

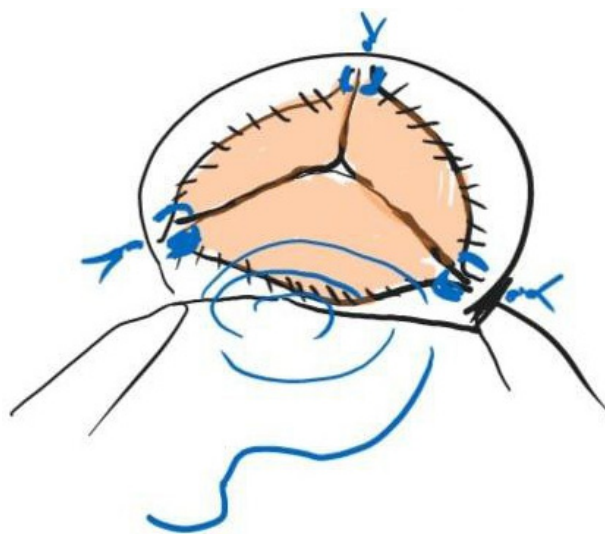


Рис. 2. Неокуспидизация аортального клапана

Неокуспидизация аортального клапана активно выполняется в федеральных кардиохирургических центрах, как во взрослой, так и в детской хирургии. Несмотря на то, что данное вмешательство является относительно новым, уже получены 10-летние и даже 15-летние отдаленные результаты, которые оказались лучше протезирования каркасными биопротезами – аутоперикардиальный клапан имеет большую свободу от протезозависимых осложнений – тромбоза, протезного эндокардита, кальциноза, биодеградации [22].

Бесшовные протезы клапанов сердца. Протезирование аортального клапана может проводиться гораз-

до быстрее, чем раньше, благодаря бесшовным методикам установки (рис. 3). Если стандартная имплантация включает фиксацию протеза 17–18 п-образными швами, то установка протеза методом раздувания баллона и дилатации аортального кольца занимает несколько минут, что, безусловно, является плюсом, так как снижается время остановки сердца [23].

Данные протезы в настоящее время применяются очень ограниченно, необходим жесткий отбор пациентов по анатомии корня аорты и характеру поражения. Ограничением является кальциноз фиброзного кольца, атипичная анатомия некоронарного синуса [24].

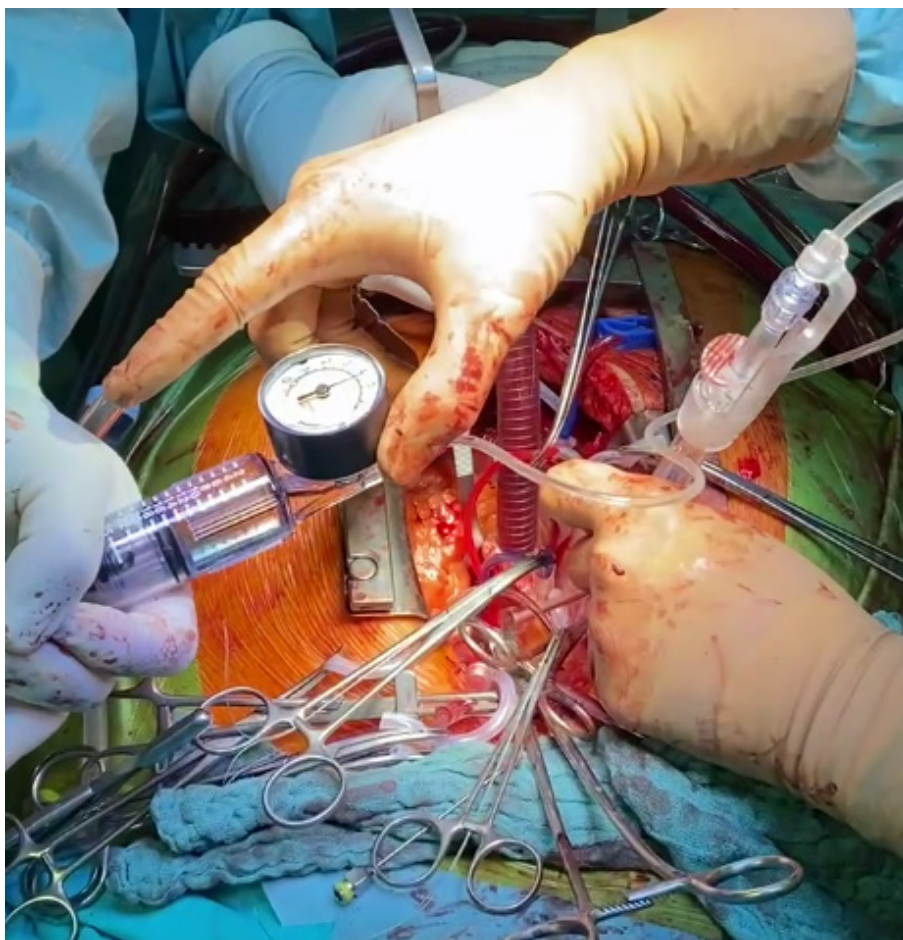


Рис. 3. Установка бесшовного аортального протеза методом баллонной дилатации

Протезирование атриовентрикулярных клапанов. С атриовентрикулярными клапанами ситуация другая. Их запирающая функция очень сильно зависит от взаимодействия с камерой желудочка через подклапанный аппарат.

Удаление подклапанного аппарата приводит к патологическому ремоделированию миокарда, ряду гемодинамических нарушений, связанных с нарушением аннулопапиллярного взаимодействия.

Сохранение же подклапанного аппарата при протезировании часто невозможно. Поэтому до сих пор ши-

роко используются каркасные биопротезы. Такие протезы просто имплантируются, но имеют ряд недостатков: они не повторяют в полной мере той сложной анатомии, которая имеется у нативного атриовентрикулярного клапана: при имплантации фирменного биопротеза нарушаются сложные аннулопапиллярные взаимодействия, что приводит к потере в эффективности насосной функции, а также вызывает патологическое ремоделирование сердца [25]. Очевидно, что попытки усовершенствовать такой протез не приведут к радикальному решению проблемы срока службы, физиологичности работы.

Для замены атриовентрикулярного клапана наиболее подходящим биопротезом может оказаться человеческий митральный аллографт (рис. 4), он позволяет в полной мере заменить сложные структуры АВ-клапана в связи с идентичностью анатомии, может работать содружественно со всеми функциональными структурами левого желудочка [26], имеет потенциал к репопуляции тканями пациента, достаточную прочность и относительно простую и постоянную анатомию (в сравнении с трикуспидальным аллографтом), при этом является безопасным в плане отторжения [27], подходит для протезирования как митрального, так и трикуспидального клапанов. При этом протезирование может быть проведено как полное (путем вшивания всей структуры митрального аллографта, включающей фиброзное кольцо, переднюю и заднюю створки, а также их подклапанный аппарат [28], заканчивающийся головками папиллярных мышц), так и для частичной замены клапана (путем вшивания одной створки вместе с ее подклапанным аппаратом) [29, 30].



Рис. 4. Трупный митральный аллографт

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время становится ясно, что стандартная техника протезирования клапанов сердца являются субоптимальными. Нефизиологичная гемодинамика, наличие протез-зависимых осложнений в виде тромбоза, протезного эндокардита, ранней биодеградации – основные факторы, которые не позволяют данным протезам быть «идеальной заменой» пораженного клапана. Современные операции на аортальном клапане позволяют почти полностью повторить естественную анатомию и дают обнадеживающие результаты применения. Тем не менее, их ограничением является трудность выполнения. Протезирование атриовентрикулярных клапанов – сложная проблема кардиохирургии, которая до сих пор не решена.

Возможным «идеальным» протезом для митрального и трикуспидального клапана может быть трупный митральный аллографт, однако его применение крайне зависит от методов обработки биоткани, протоколов криоконсервации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Цукерман Г.И., Подзолков В.П., Бухарин В.А. Опыт и современные направления использования биологических материалов в сердечно-сосудистой хирургии. *Биопротезы в сердечно-сосудистой хирургии: Материалы симпозиума 10–12 октября 1995 г.*, г. Кемерово. Кемерово, 1996. С. 11–25.
2. Kirklin J.K. Challenging homografts as the holy grail for aortic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(5):1230–1231. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.12.009.
3. Neumann A. et al. Heart valve engineering: Decellularized allograft matrices in clinical practice. *Biomed Tech.* 2013; 58(5):453–456
4. Malm J.R., Bowman F.O., Jr, Harris P.D., Kowalik A.T. An evaluation of aortic valve homografts sterilized by electron beam energy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:471–477.
5. Heimbecker R.O., Aldrige H.E., Lemire G. The durability and fate of aortic valve grafts. An experimental study with a long term follow-up of clinical patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1968;9:511–517.
6. Biswas B. Heart valve prosthesis: better than the best. *J Indian Med Assoc.* 1999;97(10):405–406. PMID: 10638100.
7. Dargas G.D., Weitz J.I., Giustino G. et al. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(24):2670–2689. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.958.
8. Soria Jiménez C.E., Papolos A.I., Kenigsberg B.B. et al. Management of Mechanical Prosthetic Heart Valve Thrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(21):2115–2127. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.412.
9. Nappi F., Singh S.S.A, Nappi P. et al. Heart Valve Endocarditis. *Surg Technol Int.* 2020;37:203–215. PMID: 32520388.
10. Ryu R., Tran R. DOACs in Mechanical and Bioprosthetic Heart Valves: A Narrative Review of Emerging Data and Future Directions. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221103578. doi: 10.1177/10760296221103578.
11. Bilkhu R., Jahangiri M., Otto C.M. Patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement. *Heart.* 2019;105(Suppl2):s28–s33. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313515.
12. Nappi F., Al-Attar N., Spadaccio C. et al. Aortic valve homograft: 10-year experience. *Surg Technol Int.* 2014;24:265–272. PMID: 24700229.
13. Sodha N.R. Complex homograft aortic reconstruction: New recipes from old ingredients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(5):e77–e79. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.027.
14. Heinisch P.P., Carrel T. Commentary: Failing aortic root homograft: Considering the transcatheter aortic valve replacement option? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(2):388–389. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.12.092.

15. Sedeek A.F., Greason K.L., Nkomo V.T. et al. Repeat aortic valve replacement for failing aortic root homograft. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(2):378–385.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.107.
16. Serna-Gallegos D, Sultan I. Aortic root replacement: what is in your wallet? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;62(3):ezac280. doi: 10.1093/ejcts/ezac280.
17. Sultan I, Bianco V, Kilic A. et al. Aortic root replacement with cryopreserved homograft for infective endocarditis in the modern North American opioid epidemic. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(1):45–50. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.050.
18. Yokoyama Y., Kuno T., Toyoda N. et al. Ross procedure versus mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement: a network meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(1):e8066. doi: 10.1161/JAHA.122.027715.
19. Galzerano D., Kholiaif N., Al Amro B. et al. The Ross procedure: imaging, outcomes and future directions in aortic valve replacement. *J Clin Med.* 2024;13(2):630. doi: 10.3390/jcm13020630.
20. Stelzer P. The Ross procedure: state of the art 2011. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;23(2):115–223. doi: 10.1053/j.semtevs.2011.07.003.
21. Alhan C. Ozaki Procedure. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2019;27(4):451–453. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.01903.
22. Awad A.K., Farahat R.A., Reda Gad. E. et al. Does ozaki procedure have a future as a new surgical approach for aortic valve replacement? a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(9):4454–4462. doi: 10.1097/MS9.0000000000000982.
23. Elmously A., Lahan S., Al Abri Q. et al. Sutureless Perceval Valve: Size Matters. *Innovations (Phila).* 2023;18(4):311–315. doi: 10.1177/15569845231190881.
24. Quinn R.D. The 10 Commandments of Perceval Implantation. *Innovations (Phila).* 2023;18(4):299–307. doi: 10.1177/15569845231191525.
25. Бокерия Л.А., Газал Б. «Несоответствие протез-пациент» у больных с протезом аортального клапана. *Анналы хирургии.* 2012;2:5–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nesootvetstvie-protiez-patsient-u-bolnyh-s-protEZom-aortalnogo-klapana/viewer>.
26. Senning A. Reconstruction of the mitral valve: homoplasty. *Thoraxchir Vask Chir.* 1968;16(6):601–605. (In German) doi: 10.1055/s-0028-1100585.
27. Cairra F.C., Stock S.R., Gleason T.G. et al. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1707–1712
28. Komarov R.N., Nuzhdin M.D., Simonyan A.O. et al. Tricuspid valve replacement with a mitral homograft: surgical technique and immediate results. *Kardiologiya i serdechnosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2023;16(4):443–448. (In Russ.) doi: 10.17116/kardio202316041443.
29. Нуждин М., Комаров Р., Мацуганов Д. и др. Технические аспекты и результаты применения клапанных гомографтов в хирургии атриовентрикулярных клапанов сердца: систематический обзор. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2023;27(2):42–53. doi: 10.21688/1681-3472-2023-2-42-53.
30. Комаров Р.Н., Нуждин М.Д., Белов В.А. и др. Митральный гомографт в трикуспидальной позиции: показания к имплантации и хирургическая техника. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(2): 173–182. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-2-173-182.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторе

Р.А. Бессонова – врач участковый терапевт, Купинская центральная районная больница, Купино, Россия; nauka-msk@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.04.2024; одобрена после рецензирования 30.05.2024; принята к публикации 06.06.2024.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

R.A. Bessonova – district general practitioner, Kupinskaya Central District Hospital, Kupino, Russia; nauka-msk@yandex.ru

The article was submitted 02.04.2024; approved after reviewing 30.05.2024; accepted for publication 06.06.2024.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Научная статья

УДК 618.17-008.8

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-177-180>

Хроническая болезнь вен нижних конечностей как фактор риска ТЭЛА при приеме комбинированных оральных контрацептивов: клинический случай

Влада Олеговна Тульчий ✉, Мария Алексеевна Чухарева, Алексей Владимирович Анохин

Поликлиника № 4, Кострома, Россия

Аннотация. Прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) является одним из факторов риска тромботических осложнений, в частности, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Несмотря на то, что клинические наблюдения свидетельствуют о том, что риск тромботических осложнений при приеме КОК невысок и снижается после нескольких месяцев приема, необходима медицинская консультация, как и в случае с любой другой гормональной терапией. Представлен клинический случай ТЭЛА у молодой пациентки, принимающей КОК. По причине ранней постановки диагноза тромболитическая терапия оказалась успешной, так как ретракция тромба еще не произошла. По окончании лечения основной патологии пациентке рекомендовано наблюдение у сосудистого хирурга с целью лечения болезни вен нижних конечностей. Исключение венозной патологии нижних конечностей критически важно перед назначением КОК, так как повышает риски ТЭЛА в любом возрасте.

Ключевые слова: ТЭЛА, комбинированные оральные контрацептивы, клинический случай

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-177-180>

Chronic venous disease of the lower extremities as a risk factor for PE when taking combined oral contraceptives: a clinical case

Vlada O. Tulchiy ✉, Maria A. Chukhareva, Alexey V. Anokhin

Polyclinic No. 4, Kostroma, Russia

Abstract. The use of combined oral contraceptives (COCs) is one of the risk factors for thrombotic complications, particularly pulmonary embolism (PE). Although clinical observations suggest that the risk of thrombotic complications with OCs is low and decreases after several months of use, medical counseling is necessary as with any other hormonal therapy. A clinical case of PE in a young patient taking COCs is presented. In the context of early diagnosis, thrombolysis was successful because thrombus retraction had not yet occurred. After completion of treatment of the underlying pathology, the patient was recommended to be followed up with a vascular surgeon for treatment of lower limb venous disease. Exclusion of lower extremity venous disease is critical before prescribing COCs, as it increases the risk of PE at any age.

Keywords: PE, combined oral contraceptives, clinical case

Тромбоэмболия легочной артерии является грозным тромботическим осложнением с высокой летальностью. Частота встречаемости ТЭЛА (тромбоэмболии легочной артерии) составляет около 70 случаев на 100 000 населения ежегодно [1]. При этом летальность составляет 20–28 %. Вместе с этим, в структуре госпитальной летальности занимает всего около 10–11 % всех госпитализаций. А прижизненная диагностика находится на уровне 20 % [2].

В этиологии преобладает так называемый венозный тромбоз. Доказано, что до 90 % тромбозов образуются в глубоких венах бедра. В связи с этим, крайне актуально изучить структуру венозной патологии нижних конечностей, так как модификация

данного фактора, прежде всего, за счет увеличения выявляемости, значительно снизит частоту ТЭЛА [3].

Крайне актуальным является вопрос повышения факторов риска ТЭЛА в связи с приемом КОК (комбинированных оральных контрацептивов). В силу высокой доступности препаратов и высокой распространенности их самостоятельного назначения, а также низкой обращаемости лиц молодого возраста за медицинской консультацией есть опасность кратного увеличения рисков ТЭЛА у лиц с хронической болезнью вен нижних конечностей [4].

Отсюда актуальность работы – доклад о клиническом случае ТЭЛА у пациентки с хронической болезнью вен нижних конечностей, принимавшей КОК,

может обратить внимание на важность исключения венозной патологии и важность медицинского консультирования перед назначением КОК.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить клинический случай возникновения ТЭЛА у пациентки молодого возраста, принимающей КОК и имеющей в анамнезе варикозную болезнь вен нижних конечностей. Провести критический анализ сведений о встречаемости данной проблемы и о тактике в назначении КОК, важности многопрофильного медицинского подхода в оценке рисков тромботических осложнений при назначении КОК

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В данной работе представлен клинический случай возникновения тромбоэмболии легочной артерии у пациентки с варикозной болезнью нижних конечностей, принимавшей комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Представлены клинические данные, а также данные визуализирующих методов инструментального исследования, полученные с согласия заведующего отделения.

Анамнез заболевания. Пациентка 24 лет обратилась в терапевтическое отделение городской поликлиники с жалобами на одышку, учащенное сердцеби-

ение, кашель. Симптомы возникли рано утром, резко, когда пациентка поднималась с кровати. Sp O₂ 90 %, при аускультации выявлено ослабленное дыхание с влажными незвучными хрипами.

В анамнезе – начало приема КОК «Регулон» в прошлом месяце, по назначению врача-гинеколога. Пациентка имеет нормостеническое телосложение, лишнего веса нет, предшествующих ТЭЛА не зарегистрировано.

Данные объективного осмотра и обследования пациента. С точки зрения дифференциальной диагностики, была исключена молниеносная пневмония и острая коронарная патология (инфаркт бассейна правой коронарной артерии): уровень D-димера 454 нг/мл, прием КОК, ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца с легочной гипертензией без признаков ишемии миокарда, признак S1Q3T3.

При осмотре нижних конечностей выявлены варикозные изменения поверхностных вен. Пациентке проведено ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. В глубокой вене бедра выявлен флотирующий тромб (рис. 1 а), поверхностные вены расширены (рис. 1 б), кровоток в коммуникантах инверсирован.

С учетом вышеописанного клинико-диагностического набора, пациентка экстренно была госпитализирована с диагнозом «ТЭЛА».

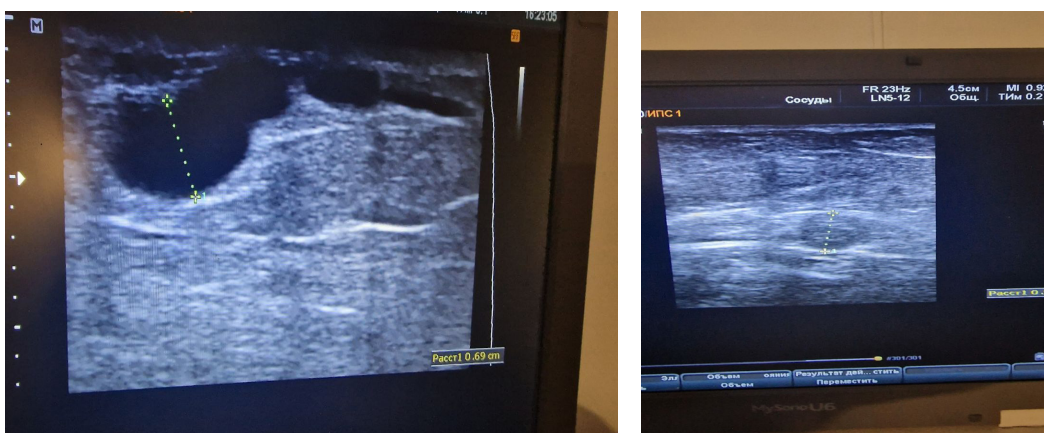


Рис. 1. Данные УЗИ вен нижних конечностей. Флотирующий тромб в системе глубокой бедренной вены: а – варикозно расширенные поверхностные вены нижней конечности; б – источник ТЭЛА, глубокая венозная система ноги (пристеночная часть тромба, оставшаяся после случившейся эмболии)

Лечение. В рентгенэндоваскулярной операционной экстренно проведена ангиопульмонография (рис. 2). Была проведена попытка селективного тромболизиса с учетом наличия флотирующего тромба в глубокой бедренной артерии. По данным прямого измерения давления в легочной артерии легочная гипертензия регрессировала, по данным контрастирования проходимость легочной артерии восстановлена. Системный тромболизис не применялся с целью высокого риска повторной тромбоэмболии. Также с целью защиты от

повторной тромбоэмболии проведена установка съемного кава-фильтра.

Результаты лечения. Послеоперационный период протекал без особенностей, не было геморрагических осложнений в силу применения именно селективного тромболизиса.

Через 4 дня удален кава-фильтр, исследованы глубокие вены нижних конечностей. Отмечается пристеночный тромб в системе глубокой бедренной вены, имеющий начальные признаки реканализации.

С учетом недостаточной гемодинамики по системе глубоких вен, было принято решение отказаться от ранней флебэктомии с целью профилактики тяжелой венозной недостаточности нижней конечности. В условиях недостаточной реканализации глубокой бедренной вены поверхностная венозная система является единственным

способом кровотока, в связи с чем удаление ее может привести к тяжелому венозному застою. Пациентке рекомендована консультация сосудистого хирурга, ношение компрессионного трикотажа, по выписке КОК были отменены, назначен пероральный антикоагулянт апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев.

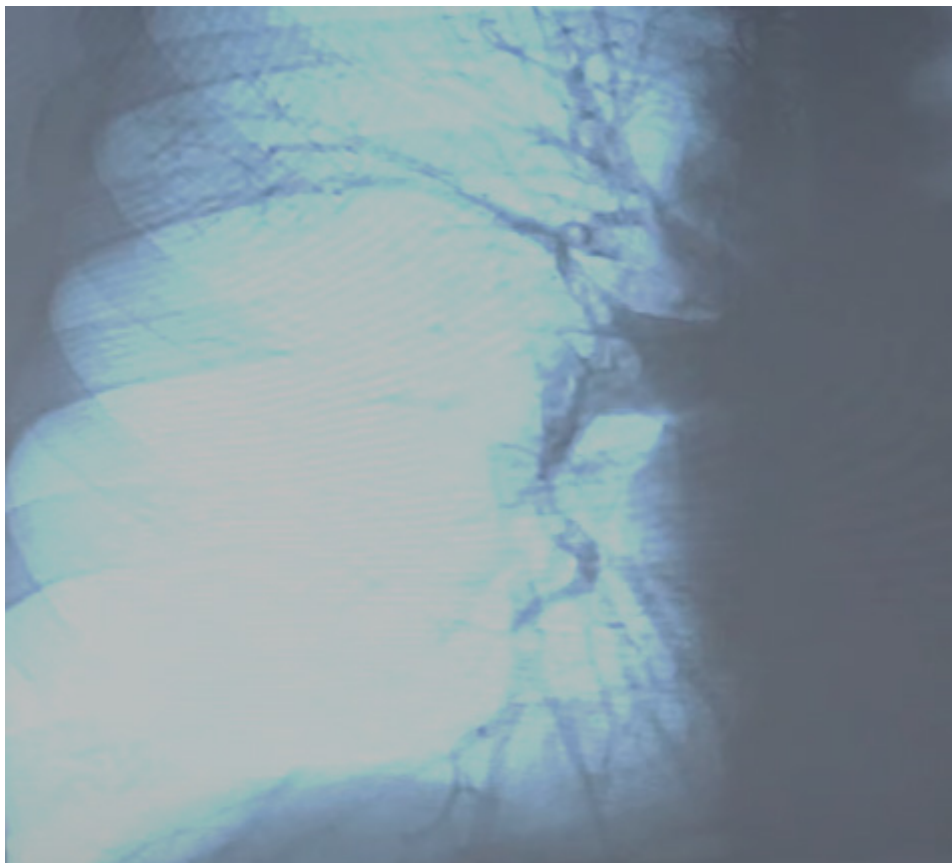


Рис. 2. Ангиопульмонография, картина среднедолевой эмболии в системе правой легочной артерии

Данный клинический случай демонстрирует опасность назначения КОК пациенткам без комплексного исследования и исключения всех факторов риска. В старшем возрасте это онкологические заболевания и хронические заболевания вен нижних конечностей, в то время как в молодом – диагностическим минимумом может являться исключение варикозной болезни ног.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ангиопульмонография является вариантом выбора в диагностике ТЭЛА на госпитальном этапе, так как позволяет проводить селективный тромболитизис (и снижать риски повторной тромбоэмболии из существующего эмбологенного русла), устанавливать кава-фильтр, и лучше диагностировать ТЭЛА (МСКТ, будучи более простой и быстрой процедурой, в большинстве случаев не позволяет выявить тромбоз дистальнее сегментарных ветвей). Несмотря на

отсутствие драматичной клинической картины, при ТЭЛА есть большой риск смертности вследствие повторной эмболии. Прием пациенткой КОК – значимый фактор риска ТЭЛА, вследствие чего правильный сбор анамнеза на догоспитальном этапе может вовремя натолкнуть на мысль о тромбоэмболии и начать диагностический поиск. Регресс легочной гипертензии является одним из важных факторов эффективной реперфузии малого круга.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Essien E.O., Rali P., Mathai S.C. Pulmonary Embolism. *Medical Clinics of North America*. 2019;103(3):549–564. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.013. PMID: 30955521.
2. Giordano N.J., Jansson P.S., Young M.N. et al. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2017;20(3):135–140. doi: 10.1053/j.tvir.2017.07.002.

3. Becattini C., Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematology the American Society of Hematology Education Program*. 2016; 2016(1):404–412. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.404.

4. Campello E., Spiezia L., Adamo A., Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Review of Hematology*. 2019;12(3):147–158. doi: 10.1080/17474086.2019.1583555.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

В.О. Тульчий – участковый терапевт, поликлиника № 4, Кострома, Россия; [✉] nauka-msk@yandex.ru

М.А. Чухарева – участковый терапевт, поликлиника № 4, Кострома, Россия; chusmariia@gmail.com

А.В. Анохин – заведующий кардиохирургическим отделением, Областная больница, Тверь, Россия; u.kazakov1@tvgmu.ru

Статья поступила в редакцию 02.04.2024; одобрена после рецензирования 01.06.2024; принята к публикации 06.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

V.O. Tulchiy – district therapist, polyclinic No. 4, Kostroma, Russia; [✉] nauka-msk@yandex.ru

M.A. Chukhareva – district therapist, polyclinic No. 4, Kostroma, Russia; chusmariia@gmail.com

A.V. Anokhin – Head of the Cardiac Surgery Department, Regional Hospital, Tver, Russia; u.kazakov1@tvgmu.ru

The article was submitted 02.04.2024; approved after reviewing 01.06.2024; accepted for publication 06.06.2024.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Научная статья

УДК 616.72-002.2

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-181-184>

Уровень оментина при хронических воспалительных ревматических заболеваниях

С.С. Спицина^{1,2}✉, Ю.М. Емцова², А.С. Трофименко¹, Е.Э. Мозговая¹, С.А. Бедина¹¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии
имени А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. На данный момент проведен ряд исследований, доказавших, что оментин оказывает сенсibiliзирующее действие на инсулин, обладает противовоспалительным и антиатеросклеротическим действием. Известно, что уровень оментина в плазме значительно снижен у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью. Также сообщалось, что снижение уровня оментина связано с различными воспалительными и аутоиммунными заболеваниями.

В статье представлены данные исследований, которые позволяют выявить изменения уровня оментина при хронических воспалительных ревматических заболеваниях, а также предположить его влияние на риск развития и течение сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: оментин, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориазический артрит, сердечно-сосудистый риск, метаболический синдром

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-2-181-184>

Level of omentin in chronic inflammatory rheumatic diseases

S.S. Spitsina^{1,2}✉, Yu.M. Emtsova², A.S. Trofimenko¹, E.E. Mozgovaya¹, S.A. Bedina¹¹ Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. At the moment, a number of studies have been carried out that have proven that omentin has a sensitizing effect on insulin, has anti-inflammatory and anti-atherosclerotic effects. Plasma levels of omentin are known to be significantly reduced in obese patients with insulin resistance. Decreased levels of omentin have also been reported to be associated with inflammatory and autoimmune diseases, including atherosclerosis and psoriasis.

The article presents research data that allow to identify changes in the level of omentin in chronic inflammatory rheumatic diseases, as well as to suggest its effect on the risk of development and course of cardiovascular complications.

Keywords: omentin, rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis, psoriatic arthritis, cardiovascular risk, metabolic syndrome

Оментин, также известный как интелектин, был впервые описан в 2005 г.; экспрессируется в кишечных клетках Панета, эндотелиальных клетках и висцеральных жировых стромально-сосудистых клетках. Оментин повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулируя поглощение глюкозы адипоцитами, и может быть вовлечен в патогенез ожирения и связанных с ним заболеваний [1].

Оментин также экспрессируется в сердце, легких, яичниках и плаценте. Было показано, что оментин снижается под действием инсулина и глюкозы, что приводит к снижению его уровня у женщин с избыточным весом и синдромом поликистозных яичников [2].

Более того, снижение уровня оментина было обнаружено у пациентов, страдающих ожирением и сахарным диабетом [1]. Имеется обратная связь

между оментином и индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии и инсулинорезистентностью и прямая связь с уровнем в плазме крови липопротеинов высокой плотности. При снижении массы тела концентрация оментина повышается, что обусловлено повышением инсулиночувствительности тканей и снижением индекса инсулинорезистентности. Концентрация оментина снижена при метаболическом синдроме, у больных с эндотелиальной дисфункцией различного генеза, атеросклерозом сонных и коронарных артерий. Считается, что циркулирующий уровень оментина может служить маркером чувствительности тканей к инсулину, обмена веществ в жировой ткани и артериального давления, атеросклеротического поражения периферических сосудов [1, 2, 3].

Ревматоидный артрит. Ряд проведенных исследований показал, что адипокины, включая оментин, участвуют в патофизиологии ревматоидного артрита (РА), а также связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями при РА [4].

Chanel Robinson и соавт. в 2017 г. изучили взаимосвязи концентраций оментина с факторами кардиоваскулярного риска, атеросклерозом и матриксными металлопротеиназами-3 (ММП-3), которые опосредуют истончение и разрыв фиброзной оболочки атеросклеротических бляшек, у больных РА [5].

Авторы отметили, что активность и тяжесть РА оказывали влияние на соотношение оментин/ММП-3. Потенциальное протективное действие оментина на атеросклеротические бляшки отсутствовало у пациентов с умеренной и высокой активностью РА, тяжелым его течением, высоким значением СОЭ, а также с признаками ожирения. Полученные результаты позволяют предположить, что снижение концентрации оментина может повышать уязвимость бляшек к разрыву при РА, так же, как и в общей популяции [6]. Таким образом, эти изменения могут способствовать повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, связанному с тяжелым РА, что имеет значение для управления этими рисками за счет контроля активности РА.

Высокие концентрации оментина ранее были зарегистрированы у пациентов без РА с почечной недостаточностью и могут быть связаны с его сниженной экскрецией [7, 8]. Хотя почечная недостаточность ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями при РА, в данном исследовании она не влияла на соотношение оментин/ММП-3.

Однако расовая принадлежность влияла на соотношение концентрации оментина и ММП-3: у европеоидных, но не у негроидных, пациентов с РА наблюдалось снижение уровня ММП-3, связанное с концентрацией оментина. Различия в генах, связанных с субклиническими проявлениями сердечно-сосудистыми заболеваниями среди чернокожих и белых участников ранее были отмечены в нескольких популяционных исследованиях атеросклероза [9, 10, 11], результаты которого подтверждают необходимость стратификации риска кардиоваскулярных заболеваний для конкретных этнических групп.

Таким образом, исследование Chanel Robinson et al. впервые выявило обратную зависимость между концентрациями оментина и ММП-3 при РА.

Однако в настоящее время достоверно неизвестно влияние оментина на повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний и его стратификации при РА. Потенциальная роль оментина в развитии кардиоваскулярной патологии заслуживает дальнейшего изучения в будущих исследованиях.

Спондилоартриты. Спондилоартриты (СпА), так же, как и другие хронические воспалительные

ревматические заболевания, ассоциированы с высокой частотой артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, которые считаются традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, системное воспаление, присутствующее у этих пациентов, еще больше увеличивает этот риск [12, 13]. Поэтому имеет большое клиническое значение поиск биомаркеров крови, которые могли бы помогать идентифицировать больных СпА с повышенным кардиоваскулярным риском.

С этой целью Fernanda Genre и соавт. в 2020 г. впервые оценили влияние оментина на сердечно-сосудистый риск и субклинический атеросклероз в группе из 385 больных аксиальным спондилоартритом (акСпА) без сопутствующих сахарного диабета и хронической болезни почек. Была набрана контрольная группа из 84 здоровых (у которых в анамнезе не было сердечно-сосудистых событий или хронических воспалительных заболеваний) для сравнительного анализа [14].

Уровни оментина в сыворотке были значительно ниже у пациентов с акСпА, чем в контрольной группе, ($361,6 \pm 129,6$) и ($449,5 \pm 154,2$) нг/мл соответственно, $p < 0,001$, при этом были выше у женщин по сравнению с мужчинами ($389,6 \pm 150,8$) и ($346,0 \pm 113,5$) нг/мл, соответственно, $p = 0,013$). Обнаружение такого полового диморфизма оментина было описано и ранее, что связано с различным характером распределения жира в организме у женщин и мужчин, а также с потенциальным влиянием половых гормонов на регуляцию оментина [15].

Кроме того, экспрессия мРНК оментина также была почти в 3 раза ниже у пациентов с акСпА по сравнению с контрольной группой ($30,5 \pm 29,6$) против ($76,0 \pm 61,0$) соответственно, $p < 0,001$ [14].

Авторы обнаружили, что низкие уровни оментина в сыворотке крови больных были связаны с ожирением ($317,1 \pm 26,8$) нг/мл у пациентов с ожирением и ($372,3 \pm 128,4$) нг/мл у пациентов без ожирения, $p < 0,001$ и индексом атерогенности (ИА), указывающим на дислипидемию ($ИА \geq 4$) у пациентов с акСпА, ($329,5 \pm 106,1$) нг/мл у пациентов с $ИА \geq 4$ против ($389,6 \pm 136,9$) нг/мл у пациентов с $ИА < 4$, $p = 0,006$. Кроме того, у пациентов с акСпА в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) также наблюдались более низкие уровни оментина в сыворотке, ($295,2 \pm 76,1$) и ($367,7 \pm 132,0$) нг/мл у пациентов с ВЗК и без соответственно, $p = 0,019$.

Что касается антиатерогенной функции оментина, авторы не обнаружили прямой связи между этим адипокином и маркерами субклинического атеросклероза (наличием каротидных бляшек и др.) при акСпА. Тем не менее, у пациентов с акСпА наблюдалась связь между низким уровнем оментина в сыворотке крови и факторами риска сердечно-

rheumatoid arthritis: the need for population specific stratification. *Biomed Res Int.* 2014;2014:826095. doi: 10.1155/2014/826095.

11. Wassel C.L., Pankow J.S., Rasmussen-Torvik L.J. et al. Associations of SNPs in ADIPOQ and subclinical cardiovascular disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):840–847. doi: 10.1038/oby.2010.229.

12. Papagoras C., Voulgari P.V., Drosos A.A. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4):612–620.

13. Papagoras C., Markatseli T.E., Saougou I. et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(1):57–63. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.03.019.

14. Genre F., Rueda-Gotor J., Remuzgo-Martínez S. et al. Omentin: a biomarker of cardiovascular risk in individuals with axial spondyloarthritis. *Sci Rep.* 2020 ;10(1):9636. doi: 10.1038/s41598-020-66816-x.

15. Luque-Ramírez M., Martínez-García M.Á., Montes-Nieto R. et al. Sexual dimorphism in adipose tissue function

as evidenced by circulating adipokine concentrations in the fasting state and after an oral glucose challenge. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1908–1918. doi: 10.1093/humrep/det097/

16. Zhang Q., Zhu L., Zheng M. et al. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75(3):171–175. doi: 10.1016/j.ando.2014.04.013.

17. González-Gay M.A., Rueda-Gotor J. Atherosclerosis in ankylosing spondylitis: clinical implications. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(7-8):409–410. doi: 10.20452/pamw.4324.

18. Chi C.M., Gary T.C.K., Ling Y.H. et al. Prevalence of Atherosclerotic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:451–455.

19. Xue Y., Jiang L., Cheng Q. et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PLoS One.* 2012;7(10):e46740. doi: 10.1371/journal.pone.0046740.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Светлана Сергеевна Спицина – ассистент кафедры госпитальной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет; младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия; ✉ ssspitsina@mail.ru

Юлия Михайловна Емцова – студентка 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; bnv-fin07@yandex.ru

Андрей Степанович Трофименко – кандидат медицинских наук, заведующий клинико-биохимической лабораторией, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия; a.s.trofimenko@mail.ru

Елена Эдуардовна Мозговая – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия; nauka@pebma.org

Светлана Александровна Бедина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия; clinicalbiochemistry@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 07.11.2023; одобрена после рецензирования 15.02.2024; принята к публикации 06.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Svetlana S. Spitsina – Assistant of the Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University; Junior Researcher, Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia; ✉ ssspitsina@mail.ru

Yulia M. Yemtsova – 6th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; bnv-fin07@yandex.ru

Andrey S. Trofimenko – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical and Biochemical Laboratory, Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia; a.s.trofimenko@mail.ru

Elena E. Mozgovaya – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia; nauka@pebma.org

Svetlana A. Bedina – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia; clinicalbiochemistry@yandex.ru

The article was submitted 07.11.2023; approved after reviewing 15.02.2024; accepted for publication 06.06.2024.

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

- Маскин С.С., Александров В.В., Дербенцева Т.В., Матюхин В.В., Рашид А., Сигаев С.М., Бирюлев Д.С.*
Предпосылки использования в реальной клинической практике результатов систематического обзора и метаанализа по сравнению с вакуум-ассистированной лапаростомией и другими вариантами многоэтапного хирургического лечения ургентной абдоминальной патологии и травм живота 3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Гольбрайх В.А., Маскин С.С., Матюхин В.В., Климович И.Н., Александров В.В.*
Современные стратегии гемотрансфузиологии и альтернативы переливанию крови 12
- Павлова В.Ю., Казаковцева Е.В.*
Анемия хронических заболеваний 21
- Поройский С.В., Перлин Д.В., Гончаров Н.А., Кузнецов А.А., Морозов Е.А.*
Внутрипузырные методы лечения гиперактивного мочевого пузыря (обзор литературы) 29
- Ортенберг Э.А., Хабибрахманова Д.Ф.*
К оценке роли новых антибиотиков в алгоритмах фармакотерапии осложненных интраабдоминальных инфекций (обзор литературы) 36

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Лебедеенко А.А., Еришова И.Б., Левчин А.М.*
Особенности качества жизни первоклассников с учетом гендерных различий и когнитивных способностей 44
- Горелик В.В.*
Повышение адаптации школьников на уроке физической культуры с учетом интегральных показателей функционального класса обучающихся 50
- Боташева Т.Л., Фабрикант И.М., Горбанева Е.П., Железнякова Е.В., Заводнов О.П., Змиенко В.А., Гурбанова Л.Р., Хлопонина М.Д.*
Роль морфофункциональных асимметрий женского организма в вегетативной регуляции сердечного ритма во время климакса 56
- Овчинникова О.А.*
Информативность метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке физической работоспособности 63
- Файнштейн Д.В., Фокина А.С., Севрюкова Г.А., Долецкий А.Н., Клаучек С.В.*
Сравнительная оценка эффективности сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью и медитативных дыхательных упражнений при моделировании аллостатической нагрузки 68
- Фисенко Н.В., Юсеф Ю., Демура Т.А., Суббот А.М., Новиков И.А., Осипян Г.А.*
Эндотелиальная дистрофия Фукса: патогенетические особенности заболевания 73
- Солодкова Е.Г., Малюгин Б.Э., Захаров И.Н., Лэ В.Х., Балалин С.В., Лобанов Е.В.*
Анализ биомеханических свойств роговицы при различных кератотопографических паттернах кератоконуса 79
- Сперанский Д.Л., В.В. Ермилов, Шаталова О.В., Сперанский Л.Д., Сучилина О.В.*
Особенности клинической и морфологической диагностики эстезионеробластомы 87
- Павлова Т.В., Павлова Л.А., Павлова О.М., Хсейно Х., Новиков В.Ю., Каплин А.Н., Тверская А.В., Затолокина М.А.*
Исследование твердых тканей коронки зуба с использованием сканирующей электронной микроскопии и применением элементного анализа 92
- Ющук В.Н., Чепурнова Н.С., Маркелова Е.В., Кныш С.В., Транковская Л.В., Ворошилов А.Д.*
Состояние гемодинамики у людей среднего и пожилого возраста 97
- Апашева Ш.А., Ахмедханов С.Ш., Мухаджиев А.А.*
Заболеваемость бронхиальной астмой и хроническим бронхитом среди подростков в зависимости от факторов экосистемы в Республике Дагестан 101

<i>Заболотнева К.О., Жаркин Н.А.</i> Исходы родов у беременных с гестационным сахарным диабетом	106
<i>Воробьев А. А., Селихова М.С., Яковенко М.С.</i> Оценка качества жизни беременных женщин с болью в области лобка и нижней части спины при использовании кинезиотейпирования.	110
<i>Степанов В.А., Агеева Ю.В., Шемонаев В.И., Клаучек С.В.</i> Физиологическое обоснование эффективного способа депрограммирования жевательных мышц у лиц, занимающихся силовым тренингом.	116
<i>Селихова М.С., Ворошилова С.В., Солтыс П.А., Мун В.А.</i> Охрана репродуктивного здоровья: медико-организационные мероприятия и правовое регулирование	121
<i>Воронцова А.С., Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Мельничук Е.Ю.</i> Эпидемиология аллельных вариантов генов наследственного тромбофилического состояния у населения Архангельской области	125
<i>Балацкий Е.Р., Юренко М.В., Коноваленко А.В.</i> Дебитометрия и ферментная активность желчи при билиарном остром панкреатите	130
<i>Демяшкин Г.А., Якименко В.А., Вадюхин М.А., Китиева А.А., Васильева Н.В.</i> Морфофункциональная характеристика печени после введения аскорбиновой кислоты в модели лучевого гепатита.	134
<i>Зурнаджьянц В.А., Кчибеков Э.А., Дадаев И.С.</i> Ближайшие и отдаленные результаты закрытия функционирующей одноствольной илеостомы.	141
<i>Трегубов А.С., Черезов Л.Л., Жуликов А.Л., Маланин Д.А.</i> Влияние величины костного дефекта гленоида на резорбцию трансплантата после операции Лагарже.	146
<i>Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Давыдова О.В., Шульдайс В.А., Ключева Н.В., Комарь А.М., Ледяев М.Я.</i> Анализ динамики распространенности грудного вскармливания (по данным центра по пропаганде и поддержке грудного вскармливания Астраханской области)	152
<i>Григорьянц А.А., Бурова Н.А., Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Аксененко Д.В., Кильпа Ю.В.</i> Выраженность синдрома тазовых болей, ассоциированных с наружным генитальным эндометриозом у женщин репродуктивного возраста, как прогностический фактор степени распространенности процесса	157
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
<i>Смелянский В.П., Жуков К.В., Каргашин С.А., Никитин Д.Н., Климина И.А., Таратутина М.Н., Ромасова Е.И., Кондратенко Е.В.</i> Эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекциям в Волгоградской области в 2022 году.	163
<i>Бессонова Р.А.</i> Протезирование клапанов сердца: современные тенденции	171
<i>Тульчий В.О., Чухарева М.А., Анохин А.В.</i> Хроническая болезнь вен нижних конечностей как фактор риска ТЭЛА при приеме комбинированных оральных контрацептивов: клинический случай.	177
<i>Спицина С.С., Емцова Ю.М., Трофименко А.С., Мозговая Е.Э., Бедина С.А.</i> Уровень оментина при хронических воспалительных ревматических заболеваниях.	181
Правила публикации работ в журнале	189

CONTENT

LECTURE

- Maskin S.S., Aleksandrov V.V., Derbentseva T.V., Matyukhin V.V., Rachid A., Sigaev S.M., Biriulev D.S.*
Background of use in real clinical practice of the results of a systematic review and meta-analysis
by comparison vacuum-assisted laparostomy and other options of multi-stage surgical treatment
of urgent abdominal pathology and abdominal injuries. 3

REVIEW ARTICLES

- Golbrah V.A., Maskin S.S., Matyukhin V.V., Klimovich I.N., Aleksandrov V.V.*
Modern strategies of hemotransfusiology and alternatives to blood transfusion. 12
- Pavlova V.Yu., Kazakovtseva E.V.*
Anemia of chronic diseases 21
- Poroykiy S.V., Perlin D. V., Goncharov N. A., Kuznetsov A. A., Morozov E. A.*
Intravesical methods of treatment upon overactive bladder (literature review) 29
- Ortenberg E.A., Khabibrakhmanova D.F.*
On the assessment of the role of new antibiotics in pharmacotherapy algorithms
for complicated intra-abdominal infections (literature review). 36

ORIGINAL RESEARCHES

- Lebedenko A.A., Ershova I.B., Levchin A.M.*
Features of the quality of life of first graders taking into account gender differences and cognitive abilities 44
- Gorelik V.V.*
Physiological concept of modern medical and biological it methods, used at school in physical culture lessons 50
- Botasheva T.L., Fabrikant I.M., Gorbaneva E.P., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P.,
Zmienko V.A., Gurbanova L.R., Khloponina M.D.*
The role of morphofunctional asymmetries of the female body in the autonomic regulation
of heart rate during menopause 56
- Ovchinnikova O.A.*
Informativeness of the LDF method in assessing physical performance. 63
- Faynshteyn D.V., Fokina A.S., Sevriukova G.A., Doletsky A.N., Klauchek S.V.*
The analysis of the effectiveness of sensorimotor control of breathing with biofeedback
and meditational breathing exercises in modeling allostatic load 68
- Fisenko N.V., Yusef Yu., Demura T.A., Subbot A.M., Novikov I.A., Osipyayn G.A.*
Fuchs endothelial corneal dystrophy: aspects of pathogenesis 73
- Solodkova E.G., Malyugin B.E., Zakharov I.N., Le V.H., Balalin S.V., Lobanov E.V.*
Analysis of corneal biomechanical properties in different keratotopographic patterns of keratoconus 79
- Speransky D.L., Ermilov V.V., Shatalova O.V., Speransky L.D., Suchilina O.V.*
Features of clinical and morphological diagnosis of esthesioneuroblastoma 87
- Pavlova T.V., Pavlova L.A., Pavlova O.M., Khseyno H., Novikov V.Yu., Kaplin A.N.,
Tverskaya A.V., Zatulokina M.A.*
Study of hard tissues of the tooth crown using scanning electron microscopy and elemental analysis 92
- Yushchuk V.N., Chepurnova N.S., Markelova E.V., Knysh S.V., Trankovskaya L.V., Voroshilov A.D.,*
The state of hemodynamics in middle-aged and elderly people 97
- Apasheva Sh.A., Akhmetkhanov S.Sh., Muskhadzhiyev A.A.*
The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis among adolescents according
to the negotiability data depending on the climatic zones in the Republic of Dagestan 101
- Zabolotneva K.O., Zharkin N.A.*
Birth outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus. 106

<i>Vorobyov A.A., Selikhova M.S., Yakovenko M.S.</i> Assessment of the quality of life of pregnant women with pubic and lower back pain when using kinesiotaping	110
<i>Stepanov V.A., Ageeva Yu.V., Shemonaev V.I., Klaucek S.V.</i> Physiological rationale for an effective method of deprogramming the masticatory muscles for persons engaged in strength training	116
<i>Selikhova M.S., Voroshilova S.V., Soltys P.A., Mun V.A.</i> Reproductive health protection: medical and organizational measures and legal regulation	121
<i>Vorontsova A.S., Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I., Melnichuk E.Yu.</i> Epidemiology of allelic gene variants of hereditary thrombophilic condition in the population of the Arkhangelsk region	125
<i>Balatskii E.R., Yurenko M.V., Konovalenko A.V.</i> The flowmetry and enzymatic activity of bile in biliary acute pancreatitis	130
<i>Demyashkin G.A., Yakimenko V.A., Vadyukhin M.A., Kitieva A.A., Vasilyeva N.V.</i> Morphofunctional characteristics of the liver after administration of ascorbic acid in a model of radiation hepatitis	134
<i>Zurnadzhants V.A., Kichibekov E.A., Dadaev I.S.</i> Immediate and long-term results of closure of a functioning single-stem ileostomy	141
<i>Tregubov A.S., Cherezov L.L., Zhulikov A.L., Malanin D.A.</i> The effect of the size of the bone defect of the glenoid on graft resorption after Latarge surgery	146
<i>Sagitova G.R., Antonova A.A., Davydova O.V., Shuldais V.A., Klyueva N.V., Komar A.M., Ledyayev M.Ya.</i> Analysis of prevalence dynamics breastfeeding (according to the center for the promotion and support of breastfeeding of the Astrakhan region)	152
<i>Grigoryants A.A., Burova N.A., Avrutskaya V.V., Krukier I.I., Aksenenko D.V., Kilpa Yu.V.</i> The severity of pelvic pain syndrome associated with external genital endometriosis in women of reproductive age as a prognostic factor for the degree of prevalence of the process	157
GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS	
<i>Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Kargashin S.A., Nikitin D.N., Klimina I.A., Taratutina M.N., Romasova E.I., Kondratenko E.V.</i> Epidemiological situation of natural focal infections in the Volgograd region in 2022	163
<i>Bessonova R.A.</i> Prosthetics of heart valves: current trends	171
<i>Tulchiy V.O., Chukhareva M.A., Anokhin A.V.</i> Chronic venous disease of the lower extremities as a risk factor for PE when taking combined oral contraceptives: a clinical case	177
<i>Spitsina S.S., Emtsova Yu.M., Trofimenko A.S., Mozgovaya E.E., Bedina S.A.</i> Level of omentin in chronic inflammatory rheumatic diseases	181

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ РАБОТ В ЖУРНАЛЕ

В ежеквартальный научно-практический журнал «Вестник Волгоградского государственного медицинского университета» (<https://journals.eco-vector.com/1994-9480>) принимаются оригинальные научно-исследовательские статьи, соответствующие следующим отраслям науки и группам специальностей научных работников в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени:

Медицинские науки	3.1.4. Акушерство и гинекология
	3.1.5. Офтальмология
	3.1.7. Стоматология
	3.1.8. Травматология и ортопедия
	1.5.5. Физиология человека и животных
	1.5.22. Клеточная биология
	3.1.18. Внутренние болезни
	3.1.20. Кардиология
	3.1.9. Хирургия
	3.1.13. Урология и андрология
	3.3.1. Анатомия человека
	3.3.2. Патологическая анатомия
	3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Работы должны являться оригинальными исследованиями авторов, имеющими существенное значение для соответствующей области научных знаний. Работа должна сопровождаться направительным письмом организации и содержать собственноручные подписи всех авторов и направление в печать руководителя подразделения. Размер статьи – до 8–10 страниц, включая таблицы и все иллюстративные материалы. Стоимость публикации в журнале составляет 4800 руб. Оплата не взимается в случае, если среди авторов статьи имеются аспиранты и члены редколлегии журнала «Вестник ВолГМУ».

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ

Статья предоставляется в печатном варианте с подписями всех авторов и в электронном варианте на CD или по электронной почте на адрес vestnik@volgmed.ru в текстовом формате «.doc». Статья оформляется с полями по 2,5 см со всех сторон, набор через 1,5 интервала, абзацный отступ 1,25 см. Основной шрифт – Times New Roman, 14. Таблицы, схемы и рисунок помещаются в тексте по ходу изложения.

Титульная часть должна содержать:

- индекс УДК;
- название статьи;
- инициалы и фамилии авторов;
- наименование организации, подразделения (обязательны цифровые сноски от фамилий авторов при наличии нескольких организаций);
- развернутую аннотацию (до 250 слов) или резюме (250–300 слов), которое содержит введение, материалы и методы, результаты, выводы;
- ключевые слова (3–15);
- сведения о финансировании, благодарности (при наличии).

Английский перевод титульной части: название, авторы, организация, аннотация (резюме), ключевые слова.

Текст статьи излагается в соответствии с пунктами:

- цель работы;
- методика исследования;
- результаты исследования и обсуждение;
- заключение.

После текста статьи должны быть размещены:

– СПИСОК ИСТОЧНИКОВ – перечень затекстовых библиографических ссылок, включающий записи только на ресурсы, которые упомянуты или цитируются в основном тексте статьи. Библиографические записи в СПИСКЕ ИСТОЧНИКОВ нумеруют и располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи: 1, 2, 3 и т.д. В тексте ссылки ставятся в квадратных скобках. Дополнительно приводят перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице (REFERENCES). Оба списка должны быть оформлены стилем Vancouver Style;

– сведения об авторах: ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail, контактный (мобильный) телефон каждого автора, ORCID (при наличии).

Также необходимо указать почтовый адрес одного из авторов для пересылки журналов при оформлении подписки.

Основные сведения об авторах содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- наименование организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т.п.);

– адрес организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (город и страна);

– электронный адрес автора (e-mail);

– открытый идентификатор учёного (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии).

Адрес организации (учреждения), где работает или учится автор, может быть указан в полной форме.

Электронный адрес автора приводят без слова "e-mail", после электронного адреса точку не ставят.

ORCID приводят в форме электронного адреса в сети «Интернет». В конце ORCID точку не ставят.

Наименование организации (учреждения), её адрес, электронный адрес и ORCID автора отделяют друг от друга запятыми.

В случае, когда автор работает (учится) в нескольких организациях (учреждениях), сведения о каждом месте работы (учёбы) указывают после имени автора на разных строках и связывают с именем с помощью надстрочных цифровых обозначений.

Иллюстративный материал должен быть подготовлен для черно-белой печати, цветная печать оговаривается с редакцией дополнительно. Подписи под рисунками печатаются непосредственно после рисунка. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать методы окраски и увеличение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

Цитируемая литература приводится после заключения статьи в порядке цитирования источников в тексте статьи. Максимальный объем – 10 источников, указания на публикации старше 10 лет должны являться исключениями (приоритеты, основные методы, общепринятые классификации или стандарты). Не допускаются ссылки на неопубликованные статьи, тезисы и препринты. По диссертационным работам возможны ссылки только на авторефераты.

Список источников должен быть полностью продублирован на английском языке в формате References с указанием при переводе источников с русского языка (In Russ.).

Примеры оформления:

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ланда И.В. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2019;50(4):64–80.

2. Воробьев А.А., Соловьева И.О., Андрющенко Ф.А. и др. Терминология и классификация экзоскелетов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;3(55):71–78.

3. Santucci D., Racca A., Alleva E. When nerve growth factor met behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.

4. Деларю В.В., Туровская Н.Г. Специальная психология: учебное пособие. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2018. 164 с.

5. Кочконян А.С., Арутюнян Ю.С., Кочконян Т.С. и др. Клиническая анатомия зубов и зубочелюстных сегментов. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. 188 с.

REFERENCES

1. Kuznik B.I., Davydov S.O., Landa I.V. Nerve growth factor (NGF) and its role in conditions of norm and pathology. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*. 2019;50(4):64–80. (In Russ.).

2. Vorobyev A.A., Solovyeva I.O., Andryushchenko F.A., Zasyapkina O.A., Krivonozhkina P.S., Pozdnjakov A.M. Terminology and classification of exoskeletons. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2015;3(55):71–78. (In Russ.).

3. Santucci D., Racca A., Alleva E. When nerve growth factor met behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.

4. Delarue V.V., Turovskaya N.G. Special psychology: textbook. Volgograd: VolgGMU Publishing House; 2018. 164 p. (In Russ.).

5. Kochkonyan A.S., Harutyunyan Yu.S., Kochkonyan T.S. et al. Clinical anatomy of teeth and dentoalveolar segments. Stavropol: StGMU Publishing House; 2015. 188 p. (In Russ.).

ПОДГОТОВКА К ПУБЛИКОВАНИЮ И ИЗДАТЕЛЬСКИЕ ПРАВА

Окончательное решение о публикации принимается на заседании редакционной коллегии с учетом заключения рецензента.

Научное издание

**Вестник Волгоградского государственного медицинского университета/
Journal of Volgograd State Medical University**

<https://journals.eco-vector.com/1994-9480>

Ежеквартальный научно-практический журнал. Том 21, № 2. 2024

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Регистрационный номер ПИ № ФС 77-79562 от 27.11.2020 г.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук (редакция – июнь 2024 г.), утвержденный Президиумом Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки Российской Федерации

Редактирование *Н. Н. Золиной*
Компьютерная верстка *М. Ю. Лепеско*
Дизайн обложки *С. И. Помещиков*
Предпечатная подготовка обложки *С. Е. Акимова*

Директор Издательства ВолгГМУ *И. В. Казимирова*

Дата выхода в свет 29.06.2024 г.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times New Roman. Уч.-изд. л. 20,70. Усл.-печ. л. 22,09 + 0,23 (подписная карточка).
Тираж 100 экз. Заказ № 185.

Цена свободная.

Учредитель:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Адрес издателя:
400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Адрес редакции:
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Отпечатано в производственно-полиграфическом отделе Издательства ВолгГМУ.
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Подписной индекс: ПП653



ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >