

ООО «Эко-Вектор»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«Казанский медицинский журнал» — рецензируемое научно-практическое издание, предназначенное для специалистов, работающих в сфере клинической медицины и биомедицинской науки: практикующих врачей, сотрудников научно-исследовательских учреждений, преподавателей и студентов медицинских высших учебных заведений, ординаторов и аспирантов, интересующихся перспективными направлениями отечественной и зарубежной медицины.

Миссия журнала — знакомство читателей с достижениями отечественной и зарубежной биомедицинской науки, представление современных клинических рекомендаций, создание профессиональной площадки для научной дискуссии, обмена опытом и публикации результатов собственных исследований в области клинической и фундаментальной медицины.

Главный редактор — проф. А.У. Зиганшин (Казань)

Заместители главного редактора

Проф. Н.Р. Хасанов (Казань); проф. Ч.Х.В. Хойл (Линкольн, Великобритания)

Редакционная коллегия

Проф. В.Ю. Альбицкий (Москва); проф., акад. РАН Н.Х. Амиров (Казань); проф., акад. РАН С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург); проф. А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан); проф., чл.-корр. АН РТ С.В. Бойчук; проф. П.Д. Брежестовский (Марсель, Франция); проф. Ю.Т. Волков (Дублин, Ирландия); проф. акад. АН РТ А.С. Галявич (Казань); проф. Р.А. Гинниатуллин (Куопио, Финляндия); доц. А.Р. Госманов (Олбани, США); проф. Р.Р. Исламов (Казань); проф. чл.-корр. АН РТ А.П. Киясов (Казань); проф. Р.И. Литвинов (Филадельфия, США); проф. Ж. Массард (Страсбург, Франция); проф. И.Г. Мустафин (Казань); проф., чл.-корр. АН РТ А.С. Созинов (Казань); проф. Е.М. Тансей (Лондон, Великобритания); проф. И.Ф. Фаткуллин (Казань); проф. Л.М. Фатхутдинова (Казань); проф., акад. РАН Р.У. Хабриев (Москва); проф. чл.-корр. РАН Р.Ш. Хасанов (Казань); проф. В.В. Хуторянский (Рединг, Великобритания)

Редакция

Заведующая редакцией — Лилия Тимуровна Вагизова; научный редактор — проф. Марина Элисовна Гурылёва; литературный редактор — Ирина Вадимовна Кислицына; переводчик — Азат Исакович Габдрахманов; веб-редактор и компьютерная верстка — Айдар Илкамович Нагимов; бухгалтер — Бибинур Агъямовна Вагизова

VOLUME
102

Issued since 1901
Published bimonthly

KAZAN MEDICAL JOURNAL

No. 3
May–
June
2021

“Eco-Vector” LLC
KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Kazan Medical Journal is a peer-reviewed journal for clinicians and medical scientists, practicing physicians, researchers, teachers and students of medical schools, residents and PhD students interested in perspective trends in Russian and international medicine.

Missions of the Journal are to spread the achievements of Russian and international biomedical sciences, to present up-to-date clinical recommendations, to provide a platform for a scientific discussion, experience sharing and publication of original researches in clinical and fundamental medicine.

Editor-in-Chief — Prof. Ayrat U. Ziganshin (Kazan, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Prof. Niyaz R. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Charles H.V. Hoyle (Lincoln, UK)

Editorial board

Prof. Valeriy Yu. Al'bitskiy (Moscow, Russia); Prof. Nail Kh. Amirov (Kazan, Russia); Prof. Sergey F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia); Prof. Adil' B. Bakhshaliev (Baku, Azerbaijan); Prof. Petr D. Bregestovski (Marseille, France); Prof. Ildar F. Fatkullin (Kazan, Russia); Prof. Liliya M. Fatkhutdinova (Kazan, Russia); Prof. Albert S. Galyavich (Kazan, Russia); Prof. Rashid A. Giniatullin (Kuopio, Finland); Acc. Prof. Aidar R. Gosmanov (Albany, USA); Prof. Rustem R. Islamov (Kazan, Russia); Prof. Andrey P. Kiyasov (Kazan, Russia); Prof. Ramil U. Khabriev (Moscow, Russia); Prof. Rustem Sh. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Vitaliy V. Khutoryanskiy (Reading, UK); Prof. Rustem I. Litvinov (Philadelphia, USA); Prof. Gilbert Massard (Strasbourg, France); Prof. Il'shat G. Mustafin (Kazan, Russia); Prof. Alexey S. Sozinov (Kazan, Russia); Prof. Elizabeth M. Tansey (London, UK); Prof. Yuriy T. Volkov (Dublin, Ireland)

Editorial Office

Liliya T. Vagizova — Managing Editor; Marina E. Guryleva — Scientific Editor; Irina V. Kislitsyna — Copyediting and Proofreading; Azat I. Gabdrakhmanov — Translator; Aydar I. Nagimov — Web- and layout Editor; Bibinur A. Vagizova — Accountant

Subscription is available at the editorial office.
Editorial office: 49 Butlerova ul., Kazan, Russia
Tel.: +7 843 236-77-15
E-mail: kazmedj@mail.ru
Website: kazanmedjournal.ru

Publisher: “ECO-vector” LLC

Publisher office: 3A Aptekarskiy pereulok, office 1H, Saint-Petersburg, 191186, Russia

ОГЛАВЛЕНИЕ

CONTENT

Теоретическая и клиническая медицина

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А., Абаленихина Ю.В. (г. Рязань) Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей на фоне консервативного лечения	277
Никишова Т.В., Курникова И.А. (г. Казань, г. Москва) Комплексная оценка некоторых микроэлементов, гормонов и ферментов у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в прогнозировании исхода в метаболический синдром	284
Булашова О.В., Насыбуллина А.А., Хазова Е.В., Газизянова В.М., Ослопов В.Н. (г. Казань) Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: клинические особенности и прогноз	293
Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Рычкова Л.В. (г. Иркутск) Скрининговые методы исследования расстройств аутистического спектра в исследовании нервно-психического развития детей дошкольного возраста	302
Баранова Н.И., Ащина Л.А., Федин А.В., Шкурова Н.А., Сергеев С.В. (г. Пенза) Прогнозирование развития осложнений у пациентов с риносинуситом по показателям цитокинового профиля	307
Михеева Е.Г., Аухадиева А.М., Сабиров А.Г., Бойчук С.В. (г. Казань) Низкомолекулярная форма фактора роста фибробластов-2 — перспективный прогностический маркер гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка	313
Блашкова С.Л., Крикун Е.В., Мустафин И.Г., Валеева И.Х., Блашкова Ю.В. (г. Казань) Динамика клинических и иммунологических показателей при комплексном лечении эндодонтактных поражений, включающем лазерную терапию	322

Экспериментальная медицина

Валиуллин В.В., Хайруллин А.Е., Еремеев А.А., Теплов А.Ю., Шайхутдинова А.Р., Каштанова Н.М., Гришин С.Н. (г. Казань) Динамика сокращений «быстрой» и «медленной» мышц крысы при спинальном шоке и введении модуляторов сокращения	329
--	-----

Обзоры

Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Рувинский Д.М., Лютикова О.В. (г. Казань) Роль трансанального дренирования при низких передних резекциях прямой кишки	335
Чистякова М.В., Говорин А.В., Калинкина Т.В. (г. Чита) Поражение сердца у пациентов с циррозом печени	342
Яковлева О.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. (г. Саратов) Маловесный плод и замедление роста плода	347

Социальная гигиена и организация здравоохранения

Безрукова А.А., Ярмолинская М.И., Сазонова О.В., Спиридонова Н.В., Комарова М.В. (г. Самара, г. Санкт-Петербург) Взаимосвязь грудного вскармливания с образованием матери и величиной семейного дохода	355
--	-----

Обмен клиническим опытом

Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В. (г. Нижний Новгород, г. Санкт-Петербург) Новый взгляд на коррекцию COVID-19-опосредованных нарушений лёгочного газообмена	362
---	-----

Theoretical and clinical medicine

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Maksae D.A., Abalenikhina Yu.V. (Ryazan) Study of the antioxidant status in patients with secondary lymphedema of the lower extremities under conservative treatment	277
Nikishova T.V., Kurnikova I.A. (Kazan, Moscow) Comprehensive assessment of certain trace elements, hormones and enzymes in patients with exogenous-constitutional obesity in predicting transition to metabolic syndrome	284
Bulashova O.V., Nasybullina A.A., Khazova E.V., Gazizyanova V.M., Oslopov V.N. (Kazan) Heart failure patients with mid-range ejection fraction: clinical features and prognosis	293
Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Rychkova L.V. (Irkutsk) Screening methods for autism spectrum disorders in the study of neuropsychological development of preschool children	302
Baranova N.I., Aschina L.A., Fedin A.V., Shkurova N.A., Sergeev S.V. (Penza) Predicting the development of complications in patients with rhinosinusitis by cytokine profile indicators	307
Mikheeva E.G., Aukhadieva A.M., Sabirov A.G., Boichuk S.V. (Kazan) Low-molecular-weight fibroblast growth factor-2 — a viable prognostic factor for gastric gastrointestinal stromal tumors	313
Blashkova S.L., Krikun E.V., Mustafin I.G., Valeeva I.Kh., Blashkova Ju.V. (Kazan) Dynamics of clinical and immunological parameters in the integrated management of endo-periodontal lesions, including laser therapy	322

Experimental medicine

Valiullin V.V., Khairullin A.E., Eremeev A.A., Teplov A.Yu., Shaikhutdinova A.R., Kashtanova N.M., Grishin S.N. (Kazan) Contractions dynamic of “fast” and “slow” rat muscle under spinal shock and modulators of contraction	329
---	-----

Reviews

Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Ruvinskiy D.M., Lutyikova O.V. (Kazan) The role of transanal drainage tube in low anterior resection for rectal cancer	335
Chistyakova M.V., Govorin A.V., Kalinkina T.V. (Chita) Heart damage in patients with cirrhosis of the liver	342
Yakovleva O.V., Rogozhina I.E., Glukhova T.N. (Saratov) Modern concepts of low birth weight and fetal growth restriction	347

Social hygiene and healthcare management

Bezrukova A.A., Yarmolinskaya M.I., Sazonova O.V., Spiridonova N.V., Komarova M.V. (Samara, Saint Petersburg) The relationship between breastfeeding and maternal education and family income	355
---	-----

Clinical experiences

Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuriev M.Yu., Petrovsky D.S., Kovalenko A.L., Sapozhnikov K.V. (Nizhny Novgorod, Saint Petersburg) A new look at the correction of COVID-19-mediated pulmonary gas exchange disorders	362
---	-----

Саетгараев А.К., Максимов И.Л., <u>Закиров И.И.</u> , Шаймарданов И.В., Григорьева И.А., Гурылёва М.Э. (г. Казань) Включение подготовленного окружения пациента в процесс ранней реабилитации онкохирургических пациентов в отделении анестезиологии и реанимации	373	Saetgaraev A.K., Maximov I.L., <u>Zakirov I.I.</u> , Shaymardanov I.V., Grigoreva I.A., Guryleva M.E. (Kazan) Inclusion of the prepared patient relatives in the process of early rehabilitation of onco-surgical patients in the department of anesthesiology and intensive care	373
Акопов А.Л., Ковалев М.Г. (г. Санкт-Петербург) Циркулярная резекция шейного отдела трахеи без интубации	381	Akopov A.L., Kovalev M.G. (Saint-Petersburg) Cervical tracheal resection without intubation	381
Шаймиева Н.И., Хасанов Р.Ш., Олесова В.Н. (г. Казань, г. Москва) Медико-экономическая эффективность профилактики кариеса зубов с использованием фторсодержащего герметика у школьников	389	Shaymиеva N.I., Khasanov R.Sh., Olesova V.N. (Kazan, Moscow) Medical and economic efficiency of dental caries prevention through the use of fluoride sealant in schoolchildren	389

История медицины

Бородулин В.И., Альбицкий В.Ю. (г. Москва) Роль казанских терапевтов в развитии боткинского направления в первой половине XX века	395	Borodulin V.I., Albitsky V.Yu. (Moscow) The role of Kazan therapists in the development of the direction of Botkin's scientific research and clinical practice in the first half of the twentieth century	395
Волков В.Е., Волков С.В. (г. Чебоксары) Роль научных изысканий Казанской хирургической школы в изучении проблемы сепсиса	400	Volkov V.E., Volkov S.V. (Cheboksary) The role of the Kazan surgical school in better understanding of sepsis	400

Резюме Кокрейновских обзоров

Терапия ран отрицательным давлением для лечения ран стоп у больных сахарным диабетом	406	Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus	406
Помогают ли психологические методы лечения в профилактике рецидивов диабетических язв стопы и способствуют ли их заживлению?	407	Psychological interventions for treating foot ulcers, and preventing their recurrence, in people with diabetes	407
Является ли метформин эффективным средством лечения взрослых, страдающих сахарным диабетом 2-го типа?	408	Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus	408
Комбинации инсулина и пероральных сахароснижающих средств для людей с сахарным диабетом 2-го типа, находящихся на лечении инсулином	409	Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control	409

Съезды и конференции

Ксембаев С.С., Торгашова О.Е. (г. Казань) XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье человека в XXI веке»	411	Ksembaev S.S., Torgashova O.E. (Kazan) XII Russian scientific practical conference with international participation "Human health in 21st century"	411
---	-----	--	-----

Письма в редакцию

Козлов Л.А., Валиуллова А.А. (Казань) Наука и искусство — единое целое в формировании врача (к 100-летию профессора А.Г. Короткова)	413	Kozlov L.A., Valiullova A.A. (Kazan) Science and art — a unified whole in the formation of a doctor (to the 100th anniversary of Professor A.G. Korotkov)	413
Исправления	416	Correction	416

Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей на фоне консервативного лечения

Роман Евгеньевич Калинин, Игорь Александрович Сучков,
Денис Алексеевич Максаев*, Юлия Владимировна Абаленихина

Рязанский государственный медицинский университет,
г. Рязань, Россия

Реферат

Цель. Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой при различных видах консервативного лечения.

Методы. В исследование вошли 90 пациентов с лимфедемой нижних конечностей и 30 практически здоровых добровольцев. Участники первой группы (n=30) получали компрессионную терапию и витамин Е в дозе 400 МЕ/сут, второй группы (n=30) — компрессионное лечение и препарат микронизированной очищенной флавоноидной фракции 1000 мг/сут, третьей группы (n=30) — компрессионную терапию. Четвертая группа (n=30) — практически здоровые добровольцы. Определяли уровень малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, уровень небелковых тиолов исходно, а также через 1 и 3 мес.

Результаты. У пациентов с лимфедемой исходно уровень глутатионпероксидазы был выше на 768,22%, каталазы — на 420,5%, малонового диальдегида — на 60%, уровень SH-групп был ниже на 65,71% в сравнении с группой добровольцев. В первой группе отмечено значимое уменьшение супероксиддисмутазы в конце терапии на 36,1% в сравнении с уровнем через 1 мес, значимо увеличивалось количество глутатионпероксидазы в конце лечения — на 89,9% в сравнении с показателем через 1 мес. Во второй группе к 1 мес лечения значимо увеличилось содержание каталазы — на 33,3%, супероксиддисмутазы — на 17,6%, глутатионпероксидазы — на 61,3% в сравнении с исходными показателями. Значимо увеличились биохимические показатели эндотелия при сочетании микронизированной очищенной фракции флавоноидов и компрессии в сравнении с эластичной компрессией без фармакотерапии и с применением витамина Е. В третьей группе значимых различий в содержании биохимических показателей функционального состояния эндотелия не было.

Вывод. Выявлено усиленное образование продуктов перекисного окисления липидов на фоне снижения активности антиоксидантных систем у пациентов с лимфедемой в сравнении со здоровыми добровольцами; наиболее эффективной терапией, направленной на коррекцию функционального расстройства эндотелия, служит использование микронизированной очищенной фракции флавоноидов и эластической компрессии.

Ключевые слова: лимфедема, эндотелиальная дисфункция, эндотелий, окислительный стресс, антиоксиданты, окисление липидов, МОФФ.

Для цитирования: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А., Абаленихина Ю.В. Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей на фоне консервативного лечения. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 277–283. DOI: 10.17816/KMJ2021-277.

Study of the antioxidant status in patients with secondary lymphedema of the lower extremities under conservative treatment

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, D.A. Maksaev, Yu.V. Abalenikhina
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian

Abstract

Aim. To assess the antioxidant status in patients with secondary lymphedema of the lower extremities who undergo different types of conservative treatment.

Methods. The study included 90 patients with secondary lymphedema of the lower extremities and 30 healthy volunteers. Group 1 participants (n=30) received compression therapy and Vitamin E at a dose of 400 IU/day, group 2 participants (n=30) compression therapy and a micronized purified flavonoid fraction 1000 mg/day, group 3 (n=30) compression therapy alone. Group 4 (n=30) comprised healthy volunteers. The level of malondialdehyde, the activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and the level of non-protein thiols (SH-groups) were determined at inclusion in the study and then after 1 and 3 months.

Results. In patients with secondary lymphedema, the initial level of glutathione peroxidase was higher by 768.22%, catalase — by 420.5%, malondialdehyde — by 60%, and the level of SH-groups was lower by 65.71% compared with the group of volunteers. In the first group, there was a significant decrease of 36.1% in the level of superoxide dismutase and a significant increase of 89.9% in the level of glutathione peroxidase at the end of therapy when compared with the level after 1 month. In the second group, catalase level significantly increased — by 33.3%, superoxide dismutase by 17.6%, and glutathione peroxidase by 61.3% compared to baseline values. The biochemical indicators of the endothelium significantly increased when using a combination of micronized purified flavonoid fraction and elastic compression in comparison with elastic compression alone and a combination with Vitamin E. In the third group, there were no significant differences in the levels of biochemical indicators of endothelial function.

Conclusion. Increased formation of lipid peroxidation products along with a decrease in the activity of antioxidant systems was revealed in patients with lower extremity secondary lymphedema compared with healthy volunteers; the most effective therapy aimed at correcting endothelial cell dysfunction is the use of micronized purified flavonoid fraction and elastic compression.

Keywords: lymphedema, endothelial dysfunction, endothelium, oxidative stress, antioxidants, lipid oxidation, MPFF.

For citation: Kalinin R.E., Suchkov I.A., Maksaev D.A., Abalenikhina Yu.V. Study of the antioxidant status in patients with secondary lymphedema of the lower extremities under conservative treatment. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 277–283. DOI: 10.17816/KMJ2021-277.

Актуальность. Лимфедема (ЛЕ) представляет собой хроническую патологию, характеризующуюся стойким отёком за счёт накопления в интерстициальном пространстве высокобелковой жидкости вследствие нарушения оттока в ранее нормально функционирующей лимфатической системе [1–4]. Развитию ЛЕ способствуют приобретённые структурные или функциональные дефекты лимфатической системы, приводящие к её расстройству [5].

До определённого времени нарушения лимфооттока связывали только со структурными изменениями лимфатической системы: повреждением лимфатических капилляров, сосудов, узлов. Данные изменения не отражают функциональное состояние лимфатической системы и не дают возможности изучить способы патогенетической коррекции. Именно поэтому в настоящее время всё большее внимание исследователей уделено функциональному состоянию эндотелия (ФСЭ) при развитии заболеваний лимфатической системы. Однако до конца остаётся не ясным, каким образом изменяется ФСЭ лимфатических сосудов при патологии [3, 6, 7].

Согласно современным представлениям, заболевания сосудистой системы, в том числе лимфатические расстройства, обусловлены эндотелиальной дисфункцией [8, 9].

К патофизиологическим механизмам формирования дисфункции эндотелия относят процессы, развивающиеся в условиях оксидативного стресса на фоне усиления генерации активных форм кислорода при недостаточном функционировании антиоксидантной системы. По литературным данным, в лимфедематозной ткани при ЛЕ развивается регионарная кислородная недостаточность с последующим реперфузионным периодом, далее повышается образование активных форм кислорода и ускоряется процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в лимфатических сосудах и интерстициальной ткани. Образование продуктов ПОЛ в сочетании со снижением активности антиоксидантной системы приводит к повреждению эндотелиальных клеток и формированию провоспалительного статуса [10].

Несмотря на исследования по изучению морфологического и функционального состояния лимфатической системы, до сих пор остаются нерешёнными многие вопросы диагностики и лечения пациентов с лимфатическими отёками конечностей [11].

Исследование патофизиологических механизмов развития и прогрессирования заболеваний и состояний с целью создания и внедрения способов их коррекции — актуальный вопрос в современной лимфологии. Необходимо изучение

обоснованных подходов к коррекции патогенетических механизмов, основанных на доказательной медицине, прямо или опосредованно, влияющих на патогенез ЛЕ [12].

К настоящему времени отсутствуют исследования, которые отражали бы динамические изменения процесса ПОЛ в различные сроки от начала консервативного лечения ЛЕ. Ведущие научные сообщества отдают основную роль в лечении ЛЕ систематическим консервативным методам. Современная концепция этих методов включает комплексное применение физиотерапевтических, подиатрических, реабилитационных и фармакотерапевтических методов [11]. Исходя из патогенетических основ развития и прогрессирования вторичной ЛЕ, необходимость направленного фармакологического антиоксидантного воздействия на процессы образования свободных радикалов не вызывает сомнений. По данным литературы, к числу фармакологических средств, обладающих антиоксидантными эффектами, относят биофлавоноиды. В клинической практике чаще применяют препараты микронизированной очищенной фракции флавоноидов (МОФФ) [13].

Цель исследования: изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной ЛЕ нижних конечностей при различных видах консервативного лечения.

Материал и методы исследования. Исследование было выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии в 2019–2020 гг. Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT04360889, одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета (протокол №2 от 08.10.2019).

Исследование включает 120 участников в возрасте от 31 до 85 лет, из которых в дальнейшем сформировали четыре равночисленные группы. Все пациенты проходили обследование и лечение в Областной консультативно-диспансерной поликлинике ГБУ РО «Областного клинического кардиологического диспансера».

Критерии включения в исследование: вторичная ЛЕ нижних конечностей I–II стадии по M. Foeldi у пациентов обоих полов.

Критерии не включения в исследование: хронические заболевания вен, венозные тромбозомболические осложнения, хронические заболевания артерий нижних конечностей, инфек-

ционное заболевание в анамнезе в течение 3 мес до включения в исследование, сахарный диабет и его осложнения, декомпенсированная сердечная, почечная, лёгочная недостаточность.

90 пациентов с вторичной ЛЕ нижних конечностей II стадии, удовлетворяющих критериям включения, проходили процедуру рандомизации методом конвертов, после которой были поделены на три группы исследования. Четвёртую группу составили 30 добровольцев без патологии лимфатической и венозной систем.

– Участники первой группы (n=30) получали на протяжении 3 мес консервативную терапию (эластическая компрессия 3-го класса и препарат с антиоксидантной активностью — эталонный антиоксидант витамин E, 400 МЕ/сут).

– Участники второй группы (n=30) исследования получали на протяжении 3 мес наблюдения консервативную терапию (эластическая компрессия 3-го класса и препарат с антиоксидантной эндотелиотропной активностью МОФФ, 1000 мг/сут).

– Участники третьей группы (n=30) получали на протяжении 3 мес только компрессионную терапию (гольфы 3-го класса).

– В четвёртую группу (n=30) вошли практически здоровые добровольцы без клинических данных о наличии патологии лимфатической и венозной систем.

Пациенты первой, второй и третьей групп не менее чем за 2 мес до начала наблюдения и в течение всего периода проведения исследования получали компрессионную терапию (3-й класс компрессии). У всех участников исследования для подтверждения диагноза собирали анамнез заболевания, проводили физикальную диагностику, применяли общеклинические и специальные методы исследования (ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и мягких тканей). Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики.

У пациентов, удовлетворяющих критериям включения, из вен передней локтевой области производили забор крови в количестве 12 мл, утром натощак. Далее получали сыворотку крови путём центрифугирования при температуре +4 °C в течение 15 мин на скорости 3000 об./мин. После этого в лаборатории определяли биохимические маркёры ФСЭ. Их определяли на момент включения в исследование, далее через 1 и 3 мес. К биохимическим маркёрам ФСЭ относят конечный продукт ПОЛ малоновый диальдегид (МДА) и показатели ферментативного звена антиоксидантной системы — супероксиддисмутазу (СОД),

Таблица 1. Сравнение биохимических маркёров функционального состояния эндотелия у практически здоровых людей и пациентов с вторичной лимфедемой (ЛЕ) нижних конечностей до лечения

Показатель	Добровольцы (n=30), M±m	Пациенты с вторичной ЛЕ нижних конечностей (n=90), M±m	p
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,03±0,005	0,03±0,009	0,89
Глутатионпероксидаза, нг/мл	4,28±1,38	37,16±23	0,00077*
Каталаза, нг/мл	0,073±0,037	0,38±0,11	0,0000001*
Малоновый диальдегид, нг/мл	229,5±6,8	368,32±10,57	0,0000001*
-SH- (небелковые), мкмоль/мл	0,35±0,12	0,12±0,02	0,0000001*

Примечание: *p < 0,05.

глутатионпероксидазу (ГП) и каталазу (КАТ), восстановленные небелковые тиолы (-SH-группы) в сыворотке крови.

Концентрацию всех показателей ферментативного звена определяли с использованием конкурентного иммуноферментного теста. МДА и КАТ определяли при помощи наборов производства USCN Life Science Inc. (каталожные номера CEA597GE и SEC418Hu соответственно). ГП определяли с использованием набора поставщика Abfrontier, Республика Корея, каталожный номер LF-EK0110. Производитель набора для определения общей СОД — Cayman Chemical Company, каталожный номер 706002. Содержание SH-групп определяли на спектрофотометре для планшетов Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) путём реакции сульфгидрильной группы с реактивом Элмана [5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислотой]. Метод предусматривал предварительное смешивание пробы с охлаждённой 5% трихлоруксусной кислотой. Содержание МДА, КАТ, ГП выражали в нг/мл, концентрацию СОД — в ЕД/мл, SH-групп — в мкмоль/мл.

Обработка полученных результатов осуществлена на программном обеспечении для статистической обработки данных Statistica 13. По критерию Шапиро–Уилка определяли тип распределения данных. Все группы имели нормальное распределение. Статистически достоверные межгрупповые различия определяли по t-критерию Стьюдента, ANOVA. Критический уровень значимости различия сравниваемых показателей p < 0,05.

Результаты и обсуждение. Участники исследования были в возрасте от 31 до 85 лет. В первой группе средний возраст исследуемых составил 62,18±3,41 года, во второй — 58,14±2,05 года, в третьей — 60,10±3,45 года, в четвёртой — 56,23±4,08 года. Группы были сопоставимы по возрасту (p ≥ 0,05). Среди всех участников исследования женщины присутствовали в 100% случаев.

При анализе этиологических факторов вторичной ЛЕ были выявлены следующие: травма (открытые переломы костей нижних конечностей) — у 30,2% пациентов, оперативные вмешательства (эндопротезирование коленных суставов) — у 24,3%, инфекция (рецидивирующая рожа) — у 45,5%.

При сравнении концентрации биохимических маркёров ФСЭ у добровольцев и пациентов с вторичной ЛЕ нижних конечностей значимо ниже оказались четыре показателя у добровольцев — ГП, КАТ, МДА, восстановленные небелковые тиолы (-SH-). У пациентов с вторичной ЛЕ до лечения уровень ГП был выше на 768,22%, КАТ — на 420,5%, МДА — на 60%, уровень SH-групп был ниже на 65,71% (p < 0,05) по сравнению со значениями группы добровольцев. Эти данные отражены в табл. 1.

В первой группе у пациентов за период исследования отмечено значимое уменьшение уровня СОД в конце терапии на 36,1% (p=0,027) в сравнении с уровнем через 1 мес от начала лечения, значимо увеличился уровень ГП через 3 мес от начала наблюдения на 89,9% (p=0,032) в сравнении с показателем через 1 мес. Сравнение биохимических маркёров ФСЭ у пациентов в разные сроки от начала лечения представлено в табл. 2.

Динамика маркёров ФСЭ во второй группе исследования у пациентов, принимавших препарат МОФФ и получавших компрессионное лечение, также отражена в табл. 2. По результатам исследования отмечен статистически значимый прирост уровня ГП через 1 мес от начала приёма препарата на 61,3% (p=0,00026) по сравнению с первоначальным уровнем. При определении КАТ выявлено статистически значимое увеличение её активности по сравнению с исходным значением через 1 мес на 33,3% (p=0,0075), через 3 мес на 27,37% (p=0,0001).

При определении СОД зарегистрировано значимое увеличение уровня маркёра через 1 мес на 17,6% (p=0,0359) по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 2. Сравнение биохимических маркёров функционального состояния эндотелия у пациентов всех групп в разные сроки от начала лечения

Показатель	На момент включения (V0), M±m	Через 1 мес (V1), M±m	Через 3 мес (V2), M±m	P _{V0-V1}	P _{V0-V2}
Первая группа					
Малоновый диальдегид, нг/мл	268,68±65,10	279,74±67,30	290,79±61,30	0,0824	0,1288
Глутатионпероксидаза, нг/мл	14,28±13,35	11,99±7,58	22,77±17,07	0,4239	0,0319*
Каталаза, нг/мл	0,21±0,21	0,19±0,16	0,19±0,12	0,6828	0,7850
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,04±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,6497	0,0327*
Вторая группа					
Малоновый диальдегид, нг/мл	368,56±1,88	365,1±10,7	368,2±2,72	0,2826	0,6832
Глутатионпероксидаза, нг/мл	45,34±16,86	73,14±8,36	69,85±7,21	0,00026*	0,0531
Каталаза, нг/мл	0,37±0,05	0,492±0,13	0,470±0,05	0,0075*	0,0001*
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,03±0,01	0,04±0,01	0,04±0,002	0,0359*	0,2649
Третья группа					
Малоновый диальдегид, нг/мл	224,43±6,09	221,21±8,31	222,94±11,44	0,5020	0,5664
Глутатионпероксидаза, нг/мл	4,61±2,37	4,84±1,83	6,76±2,61	0,5224	0,1211
Каталаза, нг/мл	0,08±0,04	0,1±0,04	0,17±0,22	0,3328	0,3088
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,03±0,01	0,03±0,005	0,03±0,01	0,5005	0,2190

Примечание: *p < 0,05.

Об активности ПОЛ можно судить по содержанию конечных продуктов, то есть МДА. Через 1 мес с момента начала исследования уровень МДА снизился в сравнении с показателем до лечения на 1%. За период исследования в этой группе по данному маркёру значимых различий не было.

В третьей группе значимых различий в содержании биохимических показателей ФСЭ не было. Динамика биохимических маркёров ФСЭ у пациентов этой группы в разные сроки от начала лечения также представлена в табл. 2.

При сравнении концентрации показателей ФСЭ пациентов испытываемых групп через 3 мес после начала терапии было отмечено преимущество комплексного фармакотерапевтического (МОФФ) и компрессионного лечения (вторая группа) по сравнению с только компрессионной терапией (третья группа) и применением витамина Е (первая группа). Все четыре показателя ФСЭ были значимо выше во второй группе через 3 мес от начала исследования в сравнении с первой группой — СОД (p=0,005485), ГП (p=0,000001), МДА (p=0,000163) и КАТ (p=0,000001). В сравнении с третьей группой были значимо выше показатели СОД (p=0,020222), ГП (p=0,000001), МДА (p=0,000001) и КАТ (p=0,000247).

По итогам выполненного исследования у пациентов с вторичной ЛЕ в сравнении с практически здоровыми добровольцами зна-

чимо выше оказались показатели трёх биохимических маркёров ФСЭ — ГП (p=0,00077), КАТ (p=0,0000001) и МДА (p=0,0000001). Данные результаты связаны с компенсаторным увеличением уровня ферментов антиоксидантной системы (ГП, МДА, КАТ) и вторичного продукта ПОЛ (МДА) у больных с вторичной ЛЕ нижних конечностей.

Результаты свидетельствуют о повышенном синтезе активных форм кислорода и ускорении процессов ПОЛ у пациентов с вторичной ЛЕ. Очевидно, что повышенное образование активных форм кислорода и продуктов ПОЛ в отёчных тканях пациентов настолько велико, что продукты ПОЛ можно определить в циркулирующей крови. В литературе описаны случаи увеличения содержания МДА в крови пациентов при терминальной стадии почечной недостаточности [14].

Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, по данным W.G. Siems и соавт., проводивших исследование оксидативного стресса у пациентов с ЛЕ, содержание специфичного альдегидного маркёра ПОЛ МДА было приблизительно в 3 раза выше в сыворотке крови больных ЛЕ в сравнении с показателями контрольной группы [10]. По данным M. Ohkuma в дерме пациентов с ЛЕ нижних конечностей был повышен уровень первичных продуктов ПОЛ — липопероксидов [15].

Цистеин особенно чувствителен к окислению, он служит составным компонентом белков (белковые тиолы), а также небелковых сульфгидрилов (небелковые тиолы), большая часть которых приходится на глутатион [16]. Так, снижение уровня восстановленных тиолов свидетельствует об образовании -S-S-связей между молекулами глутатиона под действием ГП и активации звена антиоксидантной защиты.

В первой группе значимо уменьшился уровень СОД на 36% ($p=0,027$) через 3 мес от начала терапии в сравнении с уровнем СОД через 1 мес. Также уровень ГП через 3 мес от начала наблюдения увеличился на 89,9% ($p=0,032$) в сравнении с показателем через 1 мес. Результаты, полученные в данной группе исследования, связаны с приёмом пациентами одного из ключевых компонентов неферментативного звена антиоксидантной системы — витамина Е, который может самостоятельно регулировать процесс ПОЛ.

Витамин Е относится к неферментативным антиоксидантам, которые служат сквенджерами («уборщиками») активных форм кислорода. Его антиоксидантный эффект основан на ингибировании окисления липидов. Известно, что процесс ПОЛ состоит из трёх стадий: инициации, удлинения и прекращения (обрыва цепи). На стадии инициации прооксиданты, к примеру гидроксильный радикал, отрывают аллильный водород, образуя углерод-центрированный липидный радикал. Последний в фазе удлинения взаимодействует с кислородом, в результате чего образуется липидный пероксидный радикал, который связывает водород из другой молекулы липида, в результате формируется абсолютно другая новая молекула и гидропероксид липида [17]. На стадии обрыва цепи антиоксиданты, такие как витамин Е, создают нерадикальные продукты, вследствие чего вторичные продукты ПОЛ не накапливаются.

В клетках токоферол включается в состав мембран, где он концентрируется. Следовательно, при использовании витамина Е мембраны клеток более устойчивы к действию прооксидантов, поэтому активные формы кислорода могут не проникнуть в клетку, а инактивироваться на мембране, вследствие чего внутриклеточные ферментативные антиоксидантные системы не активируются (ГП и СОД).

Важно отметить, что при длительном течении окислительного стресса антиоксидантная защита со стороны витамина Е оказывается недостаточной, что приводит к активации ГП к 3-му месяцу от начала лечения. Известно, что ГП катализирует реакцию инактивации H_2O_2 :

$2GSH + H_2O_2 \rightarrow GS-SG + 2H_2O$. Следовательно, активация ГП приводит к снижению уровня пероксида водорода, вследствие чего не происходит активации КАТ и не образуется O_2 по реакции: $2H_2O_2 = 2H_2O + O_2$. O_2 — источник супероксиданиона, который выступает в качестве субстрата для СОД, поэтому активация ГП приводит к снижению количества H_2O_2 и супероксиданиона, вследствие чего уровень СОД у пациентов к 3-му месяцу лечения снижается.

На фоне лечения больных с вторичной ЛЕ нижних конечностей во второй группе с использованием МОФФ и компрессионной терапии изменяются основные биохимические маркёры ФСЭ. Значимо увеличивается содержание всех трёх маркёров ферментативного звена антиоксидантной системы (ГП, КАТ и СОД) через 1 мес от начала наблюдения в сравнении с исходными показателями, и КАТ имеет значимое увеличение через 3 мес в сравнении с исходными показателями. При сравнении концентрации показателей ФСЭ пациентов первой, второй и третьей групп через 1 и 3 мес после начала терапии было отмечено преимущество комплексного фармакотерапевтического (МОФФ) и компрессионного лечения (вторая группа). МОФФ обладает эндотелиотропным и антиоксидантным эффектами, активирует неферментативное звено антиоксидантной системы.

Таким образом, дальнейшее изучение изменений ФСЭ на фоне различных видов лечения вторичной ЛЕ нижних конечностей имеет свои перспективы в патогенетической коррекции данного заболевания и остаётся актуальным вопросом для современной ангиологии и лимфологии.

По результатам исследования был получен патент на изобретение №2720815 «Способ коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с вторичной ЛЕ нижних конечностей».

ВЫВОДЫ

1. Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей при различных видах лечения расширяет фундаментальные представления о патогенезе изучаемого заболевания и вносит вклад в развитие лимфотропного антиоксидантного направления в лечении лимфедемы, которое можно добавить к систематическим консервативным методам в терапии этого заболевания.

2. По результатам исследования можно сделать вывод об усиленном образовании активных форм кислорода и ускорении процессов

перекисного окисления липидов у пациентов с вторичной лимфедемой в сравнении со здоровыми добровольцами.

3. Исследование демонстрирует значимое увеличение содержания четырёх показателей функционального состояния эндотелия (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, малонового диальдегида) при применении комплексного консервативного лечения в виде сочетания микронизированной очищенной фракции флавоноидов и компрессионной терапии в сравнении с компрессионным лечением без фармакотерапии и применением витамина Е с использованием компрессионной терапии.

4. Микронизированная очищенная фракция флавоноидов обладает эндотелиотропным и антиоксидантным действиями в отношении пациентов с приобретённой лимфатической патологией нижних конечностей.

Участие авторов. К.Р.Е. и С.И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; М.Д.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; А.Ю.В. — написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aspelund A., Robciuc M.R., Karaman S., Makinen T., Alitalo K. Lymphatic system in cardiovascular medicine. *Circ. Res.* 2016; 118 (3): 515–530. DOI: 10.1161/CIRCRESA.HA.115.306544.
2. Weiler M.J., Cribb M.T., Nepiyushchikh Zh., Nelson T.S., Dixon J.B. A novel mouse tail lymphedema model for observing lymphatic pump failure during lymphedema development. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 10405. DOI: 10.1038/s41598-019-46797-2.
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы её коррекции (обзор литературы). *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (2): 283–293. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Maksaev D.A. Endothelial dysfunction in patients with secondary lymphedema and methods of its correction (literature review). *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (2): 283–293. (In Russ.)].
4. Mendez U., Stroup E.M., Lynch L.L., Waller A.B., Goldman J. A chronic and latent lymphatic insufficiency follows recovery from acute lymphedema in the rat foreleg. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012; 303: 1107–1113. DOI: 10.1152/ajpheart.00522.2012.
5. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Хапаев Р.С., Нимаев В.В. Полиморфизм генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксных металлопротеиназ (MMP) при первичной лимфедеме конечностей. *Мед. иммунол.* 2020; 22 (3): 497–506. [Shevchenko A.V., Prokofyev V.F., Konenkov V.I., Khapaev R.S., Nimaev V.V. Polymorphism of vascular endothelial growth factor gene (VEGF) and matrix metalloproteinase (MMP) genes in primary limb lymphedema. *Medical Immunology (Russia)*. 2020; 22 (3): 497–506. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-POV-1913.
6. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума). *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2008; (1): 3–11. [Petuhov V.A. Endothelial dysfunction: current state of the art (based on the materials of the scientific symposium). *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2008; (1): 3–11. (In Russ.)].
7. Pereira De Godoy J.M., Amador Franco Brigidio P., Buzato E., Fátima Guerreiro De Godoy M. Intensive outpatient treatment of elephantiasis. *Int. Angiol.* 2012; 5: 494–498. PMID: 22990514.
8. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и её основные маркёры. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2017; 16 (1): 4–15. [Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017; 16 (1): 4–15. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
9. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigakiet I. The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9 (10): 1057–1069. DOI: 10.7150/ijbs.7502.
10. Siems W.G., Brenke R., Beier A., Grune T. Oxidative stress in chronic lymphoedema. *Q. J. Med.* 2002; 95: 803–809. DOI: 10.1093/qjmed/95.12.803.
11. Яровенко Г.В., Мышенцев П.Н. Комплексное лечение больных лимфедемой нижних конечностей. *Вестн. эксперим. и клин. хир.* 2019; 12 (4): 230–234. [Yarovenko G.V., Myshentsev P.N. Comprehensive treatment of patients with lymphedema of the lower extremities. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2019; 12 (4): 230–234. (In Russ.)] DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-230-234.
12. Joseph W.J., Aschen S., Ghanta S., Cuzzzone D., Albano N., Gardenier J., Savetsky I., Torrisi J., Mehrara B.J. Sterile inflammation after lymph node transfer improves lymphatic function and regeneration. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 134 (1): 60–68. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000286.
13. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенинников А.С., Мжаванадзе Н.Д. Возможности фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния эндотелия. *Ангиол. и сосудист. хир.* 2015; 21 (3): 91–97. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Mzhavanadze N.D. Possibilities of pharmacotherapy for chronic venous insufficiency with diosmin preparations from the position of the endothelial functional state. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2015; 21 (3): 91–97. (In Russ.)].
14. Sommerburg O., Grune T., Hampl H., Riedel E., van Kuijk F.J.M.G., Ehrich J.H.H., Siems W.G. Does long-term treatment of renal anemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in hemodialyzed patients? *Nephrol. Dialysis Transpl.* 1998; 13: 2583–2587. DOI: 10.1093/ndt/13.10.2583.
15. Ohkuma M. Lipiperoxide in the dermis of patients with lymph stasis. *Lymphology*. 1993; 26: 38–41. PMID: 8464224.
16. Nagy L., Nagata M., Szabo S. Protein and non-protein sulfhydryls and disulfides in gastric mucosa and liver after gastrototoxic chemicals and sucralfate: Possible new targets of pharmacologic agents. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (14): 2053–2060. DOI: 10.3748/wjg.v13.i14.2053.
17. Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Med. Cell. Longevity*. 2014; 2014: 360438. DOI: 10.1155/2014/360438.

Комплексная оценка некоторых микроэлементов, гормонов и ферментов у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в прогнозировании исхода в метаболический синдром

Татьяна Владимировна Никишова^{1*}, Ирина Алексеевна Курникова²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, г. Казань, Россия;

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Изучение содержания микроэлементов (меди, цинка, хрома), гормональной (по уровню инсулина и лептина) и ферментной (каталазы, пероксидазы) активности у женщин с метаболическим здоровым фенотипом и метаболическим нездоровым фенотипом экзогенно-конституционального ожирения с учётом его формы и степени тяжести.

Методы. Проведено одномоментное поперечное исследование 288 женщин с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте от 25 до 45 лет в сравнении с аналогичной возрастной группой здоровых женщин (n=38). Сравнительный анализ выполнен в группах пациенток с андроидным и гиноидным типами экзогенно-конституционального ожирения и различной степенью ожирения. Исследование проводили в период с 2016 по 2020 г. на базе лечебно-профилактического учреждения НУЗ «Отделенческая клиническая больница станции Казань ОАО РЖД». Наряду с клинико-лабораторным обследованием изучали показатели углеводного и жирового обмена (включая определение гормонов), активность ферментных систем и содержание микроэлементов. Статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрического R-критерия Спирмена.

Результаты. Выявлено, что тип ожирения ассоциирован с показателями жирового и углеводного обмена, также выявлена связь с активностью ферментов каталазы и пероксидазы, содержанием микроэлементов. У пациенток с абдоминальным типом ожирения концентрация меди в сыворотке крови была выше, чем в группе сравнения, а хрома и цинка — ниже, чем у пациенток с гиноидным типом ожирения и в группе контроля. У пациенток с андроидным типом ожирения обнаружена высокая корреляция между значениями показателя содержания меди в сыворотке крови ($r=0,98$) и процентным содержанием жира в организме ($r=0,74$) в сравнении с пациентками с ожирением гиноидного типа. Выявлена корреляция уровня хрома с уровнем гликемии ($r=0,58$), триглицеридов ($r=0,66$), холестерина ($r=0,60$), активностью фермента каталазы ($r=0,54$) и содержанием цинка с уровнем гликемии ($r=0,74$), холестерина ($r=0,77$), триглицеридов ($r=0,90$), каталазы ($r=0,57$) и пероксидазы ($r=0,59$). Также обнаружены значимые различия по уровню показателей микроэлементов у пациенток с различной степенью тяжести ожирения.

Вывод. Повышение концентрации меди и снижение концентрации хрома и цинка — неблагоприятные признаки у пациентов с ожирением, ассоциированным с активацией оксидативного стресса, гиперпластических процессов и высоким риском развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: микроэлементы, экзогенно-конституциональное ожирение, метаболический синдром, активность ферментных систем.

Для цитирования: Никишова Т.В., Курникова И.А. Комплексная оценка некоторых микроэлементов, гормонов и ферментов у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в прогнозировании исхода в метаболический синдром. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 284–292. DOI: 10.17816/KMJ2021-284.

Comprehensive assessment of certain trace elements, hormones and enzymes in patients with exogenous-constitutional obesity in predicting transition to metabolic syndrome

T.V. Nikishova¹, I.A. Kurnikova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the relationship between the trace element status (chromium, zinc and copper) and hormonal activity (insulin, leptin) in women with metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes, depending on the type and severity of obesity.

Methods. A cross-sectional study was conducted to compare 288 women with exogenous-constitutional obesity aged 25–45 years and healthy women of similar age (n=38). The comparative analysis was carried out in groups of patients with android and gynoid ECO types and varying degrees of obesity. The study was conducted in the NUZ "Department Clinical Hospital of the Kazan station of JSC Russian Railways" between 2016 and 2020. Along with clinical laboratory tests, the indicators of carbohydrate and lipid metabolism (including the determination of hormones), the activity of enzyme systems and trace element content were determined. The statistical significance of the differences was assessed by using the non-parametric Spearman's rank correlation test.

Results. It was revealed that the type of obesity associated with the indicators of lipid and carbohydrate metabolism, the activities of catalase and peroxidase, and trace element content. In patients with abdominal obesity, the concentration of copper was higher than in the comparison group, and chromium and zinc — lower than in patients with gynoid obesity and in the control group. In patients with android obesity, a high correlation was found between the serum copper level ($r=0.98$) and body fat percentage ($r=0.74$) compared with patients with gynoid type obesity. The correlation of chromium level with the level of blood glucose ($r=0.58$), triglycerides ($r=0.66$), cholesterol ($r=0.60$) and catalase enzyme activity ($r=0.54$) as well as correlation of zinc level with the level of blood glucose ($r=0.74$), cholesterol ($r=0.77$), triglycerides ($r=0.90$), catalase ($r=0.57$), and peroxidase ($r=0.59$) were revealed. Also, significant differences in the level of trace elements in patients with varying degrees of obesity were found.

Conclusion. An increase in copper concentration and a decrease in the concentration of chromium and zinc are unfavorable signs in obese patients associated with the activation of oxidative stress, hyperplastic processes and a high risk of developing a metabolic syndrome.

Keywords: microelements, exogenous-constitutional obesity, metabolic syndrome, activity of enzyme systems.

For citation: Nikishova T.V., Kurnikova I.A. Comprehensive assessment of certain trace elements, hormones and enzymes in patients with exogenous-constitutional obesity in predicting transition to metabolic syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 284–292. DOI: 10.17816/KMJ2021-284.

Актуальность. Особое внимание медицинского сообщества к ожирению вполне объяснимо. Как известно, ожирение — один из значимых факторов риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, заболеваний печени, почек, репродуктивной системы, онкологической патологии и др. [1,2]. На сегодняшний день доказано, что андронидный (абдоминальный) тип отличается прогрессирующим течением, высоким риском развития метаболического синдрома с последующим поражением жизненно важных органов («недоброкачественное» ожирение, или «метаболически нездоровое» ожирение) [3,4]. Быстрое прогрессирование абдоминального ожирения в метаболический синдром обусловлено высокой плотностью β -адренорецепторов, рецепторов глюкокортикоидов и андрогенов, локализованных в жировой ткани висцеральной области, которая имеет обильные иннервацию и кро-

воснабжение, что определяет её высокую метаболическую активность [5].

Современные представления о патогенезе большинства системных заболеваний, таких как ожирение, подразумевают наличие сложных механизмов взаимодействия внешних и внутренних факторов, каскадные механизмы нарушений и многоуровневую регуляцию наиболее значимых функций организма. Изучение проблемы предусматривает комплексный анализ данных, начиная с субклеточных структур и до оценки функционирования на уровне целостного организма [6].

На наш взгляд, один из важнейших аспектов проблемы ожирения — изучение связи этого заболевания с микроэлементными и ферментными нарушениями. По мнению некоторых учёных, недостаток отдельных микроэлементов (Fe, Se, Cr, I, Zn, Cu и др.) способствует формированию метаболического синдрома и имеет не меньшее значение, чем окисление липидов сво-

бодными радикалами. Особенно, если учесть тот факт, что в пищевом рационе современного человека присутствует дефицит микроэлементов из-за низкого их содержания в почве и сельскохозяйственных продуктах, а также значительна их потеря при термической обработке пищевых продуктов [6].

Будучи важнейшими катализаторами биохимических реакций, микроэлементы способствуют росту и развитию организма, обмену веществ, адаптации к окружающей среде [7]. Их содержание в организме отражает состояние морфофизиологических систем и бывает предиктором развития той или иной патологии. Эти данные можно использовать в ранней диагностике некоторых болезней, в частности заболеваний, которые связаны с метаболическими нарушениями [8].

В некоторых исследованиях рассматривают перспективы использования оценки микроэлементного состава в донозологической диагностике ряда заболеваний [9, 10]. Определение содержания химических элементов в биологических субстратах некоторые исследователи использовали даже в оценке уровня функциональных резервов организма [6]. И это направление, несомненно, перспективно, поскольку любые изменения, которые мы видим на макроскопическом уровне, на микроскопическом начинаются значительно раньше [6].

При планировании представленного исследования особое внимание мы обратили на микроэлементы хром (Cr), цинк (Zn) и медь (Cu), поскольку именно они принимают наиболее активное участие в формировании метаболических расстройств. Cr участвует в регуляции углеводного и жирового обмена, нормализуя проницаемость клеточных мембран для глюкозы и снижая уровень сывороточного холестерина [11]. Также Cr обладает антиоксидантной активностью [12]. Zn включён в состав более 80 ферментов, регулирующих активность более 200 ферментных систем и биологически активных веществ, принимающих участие в синтезе и распаде углеводов, жиров, белков и нуклеиновых кислот, в том числе фермента цинк-зависимой супероксиддисмутазы. Zn участвует в регуляции инсулиновой секреции непосредственно в β -клетках поджелудочной железы [6]. Cu, помимо активного участия в работе ферментных систем, тесно связан с маркерами воспаления, что позволяет на субклеточном уровне выявлять признаки, характерные для агрессивных форм рака щитовидной железы, а также прогнозировать развитие сосудистых нарушений. Все перечисленные

микроэлементы обеспечивают защиту организма от оксидативного стресса [13–18].

Именно эти микроэлементы были выбраны при изучении метаболических параметров ранних стадий метаболического синдрома и прогнозировании его формирования у пациентов с ожирением.

Цель — изучение микроэлементного статуса (по хрому, цинку и меди), гормональной активности (инсулин, лептин) у женщин, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО), в зависимости от типа и степени тяжести ожирения и оценка перспективы использования этих показателей в ранней диагностике метаболического синдрома.

Материал и методы исследования. Было проведено одномоментное поперечное исследование, в которое были включены 288 женщин фертильного возраста (от 20 до 45 лет) с ЭКО и 38 женщин с нормальной массой тела, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Все пациентки были жительницами крупного промышленного центра, выполняли работу, не связанную с тяжёлым физическим трудом, имели хорошие и удовлетворительные бытовые условия. Все были заинтересованы в получении результата от лечения ожирения.

Работу проводили на клинической базе НУЗ «Отделенческая клиническая больница станции Казань ОАО РЖД». Исследование проведено в период с 08.09.2016 по 04.05.2020.

Пациентки были распределены на три группы: с абдоминальным типом ЭКО (ЭКО-АТ) — 116 человек (средний возраст $35,1 \pm 4,48$ года), с гиноидным типом (ЭКО-ГТ) — 172 человека (средний возраст $33,4 \pm 6,11$ года), группу контроля — 38 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту (средний возраст $35,22 \pm 4,17$ года), различий между группами не было ($p > 0,05$). В исследуемые группы включали пациенток с индексом массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м^2 (в среднем $32,3 \pm 4,2 \text{ кг/м}^2$). В группу контроля включали пациенток в возрасте 26–44 лет, не имеющих избыточного веса (ИМТ — $27,1 \pm 3,2 \text{ кг/м}^2$; $p < 0,05$).

Критерии включения: критерий 1 — женщины, возраст от 20 до 45 лет, критерий 2 — сохранение регулярного менструального цикла, критерий 3 — наличие информированного согласия пациентки.

Критерии исключения: вторичные формы ожирения, менопауза, соматические заболевания с осложнённым течением и проявлениями функциональной недостаточности, острая патология, психические расстройства.

Для отбора пациенток в исследование использовали метод простой случайной выборки. Поскольку критерием отбора пациенток с ожирением в исследование был возраст от 20 до 45 лет, сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту: первая — ЭКО-АТ, вторая — ЭКО-ГТ. Минимальный объём выборки был рассчитан по формуле:

$$N=2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2,$$

где N — рассчитываемый объём выборки; $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} — значения нормального распределения при вероятности $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} соответственно; d — клинически значимая разность групповых средних значений; SD — среднеквадратическое отклонение.

При заданном уровне значимости (0,05), мощности критерия (0,80) и $d=0,5$ минимальный объём выборки (N) должен был составлять не менее 63 пациенток для одной группы [19].

Исследование одноцентровое, одномоментное, кроссекционное.

Методы диагностики включали исследование показателей углеводно-липидного спектра крови с определением базальной гликемии, триглицеридемии, уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности. Иммунореактивный инсулин и лептин определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы Diagnostic System Laboratories (США). Активность каталазы исследовали по количеству разложившейся под влиянием каталазы перекиси водорода (Корлюк М.А.), активность пероксидазы — по методу фотометрической регистрации понижения концентрации индигокармина (Попов Т., Нейковская Л., 1971).

Исследование содержания металлов (Cu, Zn, Cr) в сыворотке крови проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе AAnalyst 400 (Perkin Elmer, США).

Фенотип ожирения определяли по индексу висцерального ожирения (ИВО) — показателю «функции висцеральной жировой ткани» и чувствительности к инсулину. ИВО не позволяет диагностировать осложнения ожирения или сопутствующую патологию, но предполагает оценку кардиометаболического риска (предрасположенности) для пациентов с ожирением. Полученный показатель оценивают в зависимости от половой принадлежности и возрастной группы [19, 20]. Расчёт показателя ИВО проводили по формуле:

$$\text{ИВО} = \text{ОТ} / 36,58 + 1,89 \times \text{ИМТ} \times \text{ТГ} / 0,81 \times \times 1,52 / \text{ЛПВП},$$

где ИВО — индекс висцерального ожирения; ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

ИВО=1 для здоровых пациентов. Критериями кардиометаболического риска были приняты значения ИВО у женщин <30 лет — 2,52; 30–42 лет — 2,23; 42–45 лет — 1,92 [21].

Степень тяжести ожирения определяли в соответствии с классификацией по ИМТ (Всемирная организация здравоохранения, 1997) [14].

ИМТ определяли по формуле:

$\text{ИМТ} = m/h^2$, где m — масса тела (кг); h — рост (м).

Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR — от англ. homeostasis model assessment of insulin resistance) рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин (мкЕД/мл)} \times \times \text{глюкоза плазмы (ммоль/л)} / 22,5.$$

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc.). Распределение признака в выборке проводили по тесту Шапиро–Уилка. При правильном распределении данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Правильное распределение было характерно для показателей микроэлементов в группах с различной степенью тяжести ожирения (табл. 1). При «скошенных» распределениях данные представляли в виде медианы (Me) (отмечено во всех группах показателей при распределении по типу ожирения, табл. 2). По этой причине статистическую значимость связи между значениями показателей концентрации цинка, хрома, меди с некоторыми антропометрическими (ИМТ, окружность талии/окружность бёдер), биохимическими показателями и ферментами оценивали с помощью непараметрического R -критерия Спирмена (поскольку в этом случае распределение может быть не обязательно нормальным). Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 08.09.2016 (протокол №2-09).

Результаты. Полученные данные анализировали по трём группам показателей — состояние углеводного обмена, состояние жирового обмена, тканевая активность ферментных систем и микроэлементный состав крови.

При сравнении полученных данных у пациенток с различными типами ожирения было выявлено, что тип ожирения ассоцииро-

Таблица 1. Метаболические показатели пациенток в зависимости от типа ожирения (Ме)

Показатель	ЭКО-АТ (n=116)	ЭКО-ГТ (n=172)	Контроль (n=38)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Показатели, характеризующие состояние углеводного обмена						
Гликемия натощак, ммоль/л	5,33 [5,05; 5,81]	5,14 [4,72; 5,61]	4,44 [3,59; 5,50]	>0,05	<0,01	<0,05
Инсулин, мЕД/мл	25,2 [17,83; 35,15]	21,9 [17,61; 28,80]	8,4 [4,58; 9,35]	<0,05	<0,01	<0,01
Лептин, нг/мл	75,45 [50,30; 97,45]	68,03 [45,50; 85,88]	27,3 [18,73; 31,58]	<0,05	<0,01	<0,01
НОМА-IR, у.е.	6,35 [4,10; 8,45]	5,1 [4,71; 5,64]	1,8 [1,52; 2,05]	<0,05	<0,01	<0,01
Показатели, характеризующие состояние липидного обмена						
Триглицериды, ммоль/л	1,80 [1,07; 2,75]	1,54 [1,41; 2,03]	1,12 [0,96; 1,28]	<0,01	<0,05	≤0,01
Общий холестерин, ммоль/л	3,99 [3,49; 4,66]	5,40 [4,42; 6,22]	4,95 [3,84; 5,08]	>0,05	0,005	<0,05
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,15 [0,75; 1,39]	1,44 [1,32; 1,77]	1,67 [1,51; 1,79]	<0,01	<0,01	<0,01
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	4,47 [3,75; 5,09]	3,77 [3,11; 4,07]	2,9 [2,32; 3,01]	>0,05	<0,01	<0,01
Показатели, характеризующие состояние ферментных систем						
Каталаза, мккат/л	873 136,0 [555 484; 1 151 181]	742 800,0 [566 100; 1 078 456]	960 972,2 [761 436; 1 242 124]	<0,05	<0,05	<0,01
Пероксидаза, мкмоль/л	101,18 [53,0; 164,2]	101,12 [87,9; 200,0]	113,03 [69,5; 148,3]	>0,05	<0,05	<0,05
Микроэлементы						
Цинк, мг/л	0,801 [0,596; 1,144]	0,876 [0,704; 0,983]	0,981 [0,721; 1,176]	<0,05	<0,01	<0,01
Хром, мг/л	0,015 [0,012; 0,022]	0,020 [0,009; 0,080]	0,034 [0,019; 0,042]	>0,05	<0,01	>0,05
Медь, мг/л	1,21 [0,97; 1,33]	1,18 [0,78; 1,40]	0,986 [0,89; 1,26]	>0,05	<0,01	<0,01

Примечание: для статистического анализа использован критерий инверсий — $p < 0,05$; $p < 0,01$; различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$; p_{1-2} — различия между группами ЭКО-АТ и ЭКО-ГТ; p_{1-3} — различия между пациентками с ЭКО-АТ и группой здоровых; p_{2-3} — различия между пациентками с ЭКО-ГТ и группой здоровых. ЭКО-АТ — экзогенно-конституциональное ожирение андроида типа; ЭКО-ГТ — экзогенно-конституциональное ожирение гиноидного типа; НОМА-IR (от англ. homeostasis model assessment of insulin resistance) — индекс инсулинорезистентности.

ван с показателями углеводно-жирового обмена и микроэлементного статуса. При этом отмечены значительные метаболические сдвиги в группе пациенток с ЭКО-АТ, в том числе увеличение содержания глюкозы и триглицеридов при сниженном уровне холестерина липопротеидов высокой плотности и повышенном уровне холестерина липопротеидов низкой плотности (см. табл. 2). В группе пациенток с ЭКО-АТ выявлены более высокие уровни инсулина и лептина не только по сравнению с группой

контроля, но и по сравнению с пациентками группы ЭКО-ГТ. И, соответственно, аналогичные изменения выявлены со стороны НОМА-IR.

Обнаружена более низкая концентрация хрома и цинка в сыворотке крови у пациенток с ожирением по сравнению с контролем ($p < 0,01$), причём в группе ЭКО-АТ показатель концентрации цинка был достоверно ниже, чем в группе ЭКО-ГТ ($p < 0,05$), при тенденции к снижению концентрации хрома. Также у пациенток с ожирением зарегистрирована более

высокая концентрация меди, чем в группе контроля, в первую очередь в группе ЭКО-АТ ($p < 0,01$; см. табл. 1).

Несмотря на относительную однородность группы, мы оценили корреляционную связь по исследуемым микроэлементам с возрастом, типом ожирения, ИМТ (табл. 3).

Высокую корреляцию выявили по уровню меди с типом ожирения ($r=0,98$) и доле содержания жира в организме ($r=0,74$), уровнем гликемии ($r=0,85$), инсулина ($r=0,75$) и лептина ($r=0,74$). Не менее значимая связь показателя содержания меди отмечена с уровнем основных показателей липидного обмена — с уровнем триглицеридов ($r=0,97$), холестерина ($r=0,88$) и активностью ферментных систем (см. табл. 3).

Также был проведён анализ с распределением пациенток в группы по степени ожирения: I степени — 116 человек, II степени — 112 женщин, III степени — 60 человек. Однако по этому критерию (количество пациенток с различной степенью ожирения) распределение в группах оказалось неравномерным. При распределении пациенток по степени ожирения в группе с ЭКО-АТ и ожирением I степени оказались 39 (33,6%) человек, с ожирением II степени — 42 (36,2%) женщины, с ожирением III степени — 35 (30,2%) человек. В группе пациенток с ЭКО-ГТ с ожирением I степени были 77 человек (44,7%, $p < 0,05$), с ожирением II степени — 70 женщин (40,8%, $p < 0,05$), с III степенью — 25 человек (14,5%, $p < 0,05$). По этой причине анализ связи между степенью выраженности ожирения и исследуемыми показателями проведён также с учётом не только степени, но и типа ожирения (см. табл. 1).

Отмечено, что с увеличением степени ожирения увеличивалось и содержание меди в сыворотке крови. В группах с различным типом ожирения показатель концентрации меди достоверно был выше показателя у здоровых ($p < 0,01$; см. табл. 1).

У пациенток с ЭКО-АТ отмечено прогрессирующее снижение значений показателя цинка (см. табл. 1), однако у пациенток с ЭКО-ГТ мы наблюдали противоположное явление — уровень цинка с увеличением степени ожирения напротив повышался. Содержание меди у пациенток с ожирением в обеих группах было повышено, причём, начиная со II степени ожирения, достоверно выше, чем в группе контроля. Уровень хрома был значительно снижен у всех пациенток с ожирением независимо от типа и степени (см. табл. 1).

Обсуждение. В результате проведённого исследования мы проанализировали данные по

Таблица 2. Корреляционная связь микроэлементов с морфологическими критериями ожирения, показателями углеводного и жирового обмена и активностью ферментных систем согласно коэффициенту Спирмена

Показатель	Цинк	Хром	Медь
Возраст	0,61	0,53	0,75
Индекс массы тела	0,62	0,54	0,75
Окружность талии/окружность бёдер	1,00	0,63	0,98
Доля жира	0,60	0,48	0,74
Гликемия	0,74	0,58	0,85
Инсулин	0,62	0,56	0,75
Лептин	0,59	0,54	0,74
Триглицериды	0,90	0,66	0,97
Холестерин	0,77	0,60	0,88
Каталаза	0,57	0,54	0,72
Пероксидаза	0,59	0,49	0,73

Примечание: для оценки силы корреляционной связи применяют шкалу Чеддока: слабая — от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0.

содержанию микроэлементов и выявили различия в значениях показателей меди, цинка и хрома у пациенток с различным типом и степенью тяжести ожирения.

В нашем исследовании практически по всем показателям выявлена корреляционная связь, что подтверждает достаточно раннее проявление нарушения микроэлементного состава крови у пациентов с ожирением. Пока сложно сказать, приводит дисбаланс микроэлементов к формированию инсулинорезистентности и оксидативного стресса или бывает следствием этих процессов, но нами выявлена заметная связь между показателями инсулина и лептина с уровнями цинка и хрома. А связь инсулина и лептина с уровнем меди оказалась высокой. Также высокая связь у показателей цинка и меди с уровнем гликемии. Таким образом, значение определения микроэлементов в ранней диагностике и прогнозировании развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Показатели обменных процессов также оказались зависимыми от степени ожирения, по мере увеличения которой выявлено ухудшение показателей углеводно-жирового обмена — тенденция к увеличению средних значений концентрации глюкозы, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности. Прогрес-

Таблица 3. Метаболические показатели пациенток в зависимости от степени ожирения ($M \pm \sigma$)

Степень ожирения	Тип ожирения		Группа здоровых (контроль) (n=38)	P ₁	P ₂	P ₃
	ЭКО-АТ (n=116)	ЭКО-ГТ (n=172)				
Цинк, мг/л						
I	0,92±0,12	0,94±0,20	0,98±0,09	0,335	0,003	0,22
II	0,85±0,15	1,02±0,11		0,0001	0,038	0,026
III	0,77±0,29	1,19±0,31		0,0001	0,0001	0,0001
Медь, мг/л						
I	1,11±0,32	1,06±0,39	0,99±0,13	0,252	0,026	0,276
II	1,19±0,19	1,18±0,26		4	0,0001	0,0001
III	1,28±0,15	1,20±0,14		0,0001	0,0001	0,0001
Хром (мг/л)						
I	0,022±0,004	0,024±0,003	0,34±0,005	0,0001	0,0001	0,0001
II	0,018±0,003	0,019±0,002		0,0001	0,0001	0,0001
III	0,018±0,005	0,018±0,004		1,00	0,0001	0,0001

Примечание: для статистического анализа использован критерий инверсий; $p < 0,05$; $p < 0,01$; p_1 — различия между пациентками с ЭКО-АТ и ЭКО-ГТ; p_2 — различия между пациентками с ЭКО-АТ и группой здоровых; p_3 — различия между пациентками с ЭКО-ГТ и группой здоровых; ЭКО-АТ — экзогенно-конституциональное ожирение андреноидного типа; ЭКО-ГТ — экзогенно-конституциональное ожирение гиноидного типа.

сивно увеличивалось содержание инсулина и лептина, причём при ожирении II и III степени тип ожирения уже имел минимальное значение в повышении этих показателей. Содержание цинка, меди и хрома в группах ЭКО-АТ и ЭКО-ГТ (всех степеней ожирения) достоверно отличалось от показателей группы здоровых женщин ($p < 0,01$).

Мы ожидали обнаружить связь между некоторыми микроэлементами и значениями лабораторных показателей, характеризующих состояние углеводного и жирового обмена, поскольку в научных публикациях разных авторов встречаются данные по влиянию дефицита отдельных микроэлементов, в том числе Cr, Zn, Cu, в формировании метаболического синдрома [6–9]. В некоторых исследованиях отмечено, что по микроэлементному составу в организме можно прогнозировать нарушение углеводного обмена. Известно, что высокий уровень железа (Fe) в крови коррелирует с гипергликемией и сахарным диабетом 2-го типа, а высокий уровень магния (Mg), кальция (Ca) и цинка (Zn) ассоциирован с развитием метаболического синдрома [1–6]. Есть работы, авторы которых рекомендуют использовать назначение Ca и Zn для нормализации нарушений углеводного обмена [7, 8].

В нашем исследовании у пациенток с ожирением отмечено снижение уровня цинка, более выраженное у женщин с ЭКО-АТ, и дефицит Zn прогрессировал с увеличением степени ожирения:

при II степени — $0,85 \pm 0,007$ мг/л (в группе контроля $0,98 \pm 0,008$ мг/л), при III степени — $0,77 \pm 0,006$ мг/л. А учитывая высокую корреляцию уровня цинка у пациенток этой группы с типом ожирения (по критерию окружность талии/окружность бёдер; $r=1,0$), уровнем гликемии ($r=0,74$), триглицеридов ($r=0,90$) и общего холестерина ($r=0,77$), дальнейшие исследования должны быть направлены на более детальное изучение влияния прогрессирующего снижения уровня цинка на риск формирования и других компонентов метаболического синдрома. Тем более что в группе пациенток с ЭКО-ГТ, хотя и зарегистрировано снижение уровня цинка, но значительно в меньшей степени, чем у пациенток с ЭКО-АТ. А с увеличением степени ожирения наоборот была отмечена тенденция к повышению уровня цинка, возможно, компенсаторному, поскольку именно цинк входит в состав более 80 ферментных систем, регулирующих синтез и распад углеводов, жиров и белков [11, 13], что свидетельствует о лучшей сохранности механизмов метаболической регуляции у пациентов с ЭКО-ГТ.

Снижение уровня хрома зафиксировано у пациенток обеих исследуемых групп (ЭКО-АТ и ЭКО-ГТ), и очень значительное по сравнению с контролем, что свидетельствует о снижении толерантности к глюкозе, а также нарушении проницаемости клеточных мембран, дислипидемии и снижении антиоксидантной защиты [8, 9]. Уровень хрома оказался

в корреляционной зависимости средней силы как от показателей углеводного и липидного обмена, так и от показателей, характеризующих активность ферментных систем (каталаза, пероксидаза). И тот факт, что нам не удалось выявить зависимости от типа или степени тяжести ожирения, подтверждает большое влияние оксидативного стресса на сам факт формирования заболевания. И без устранения этого фактора рассчитывать на эффективное лечение вряд ли возможно.

У пациенток с ожирением отмечен более высокий уровень содержания меди в крови по сравнению с контролем, причём максимальная выраженность была у пациенток с ЭКО-АТ III степени.

Полученные данные позволили выявить корреляцию между уровнем исследованных микроэлементов, а также формированием и прогрессированием метаболического синдрома, в частности с дефицитом цинка, хрома и избытком меди. Выявленные ассоциации этих нарушений с типом и степенью тяжести ожирения позволяют определить направление дальнейших исследований на оптимизацию лечебной тактики с учётом микроэлементного дефицита у пациентов с различным типом и степенью ожирения и использования средств выравнивания микроэлементного баланса для достижения максимального клинического эффекта.

Поскольку исследование было наблюдательным, а выборка достаточно большой, пациентки имели некоторые отличия в получаемой терапии, и динамика показателей могла бы оказаться в зависимости от этого факта, но поскольку в представленной статье обсуждаются вопросы, больше связанные с первичной диагностикой (на момент взятия под наблюдение) и прогнозированием на основании этих данных, результаты обследования представлены полностью. Все отклонения от Bias находились в пределах $\pm SD$. Дальнейшие исследования будут связаны с оценкой эффективности лечения ожирения с включением микроэлементной коррекции.

ВЫВОДЫ

1. В процессе исследования выявлено повышение концентрации меди у пациенток с ожирением, особенно в группе с абдоминальным типом экзогенно-конституционального ожирения при ожирении выше II степени. Обнаружено снижение уровней цинка и хрома, прогрессирующее с увеличением степени ожирения.

2. Выявление повышенных значений уровня меди и снижения показателей концентрации

хрома и цинка — неблагоприятный признак у пациентов с ожирением, свидетельствующий о глубоких нарушениях метаболических процессов и формировании метаболического синдрома.

Участие авторов. Т.В.Н. — дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи, одобрение финальной версии и согласие нести ответственность за все аспекты работы; И.А.К. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, одобрение финальной версии и согласие нести ответственность за все аспекты работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lambadiari V., Korakas E., Tsimihodimos V. The impact of dietary glycemic index and glycemic load on postprandial lipid kinetics, dyslipidemia and cardiovascular risk. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2204. DOI: 10.3390/nu12082204.
2. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И., Дружилов М.А., Ипаткин Р.В., Калинин А.Л., Кузнецова И.В., Кузнецова Т.Ю., Мехтиев С.Н., Моргунов Ю.Л., Миллер А.М., Мамедов М.Н., Осипова И.В., Пушкарёв Д.Ю., Тапильская Н.И., Титаренко В.Л., Чумакова Г.А., Щекотов В.В., Аганезова Н.В., Аметов А.С., Антропова О.Н., Балан В.Е., Богачёв Р.С., Демидова Т.Ю., Драпкина О.М., Луцевич О.Э., Наумов А.В., Оганов Р.Г., Паценко М.Б., Пырикова Н.В., Сигал А.С., Салов И.А., Сметник В.П., Теблов К.И., Толстов С.Н., Ульрих Е.А., Фисун А.Я., Юренина С.В., Яшков Ю.И. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваск. тер. и профил.* 2013; 12 (6): 41–82. [Mychka V.B., Vertkin A.L., Vardaev L.I., Druzhilov M.A., Ipatkin R.V., Kalinkin A.L., Kuznetsova I.V., Kuznetsova T.Yu., Mekhtiev S.N., Morgunov Yu.L., Miller A.M., Mamedov M.N., Osipova I.V., Pushkar D.Yu., Tapilskaya N.I., Titarenko V.L., Chumakova G.A., Shchekotov V.V., Aganezova N.V., Ametov A.S., Antropova O.N., Balan V.E., Bogachev R.S., Demidova T.Yu., Drapkina O.M., Lutsevich O.E., Naumov A.V., Oganov R.G., Patsenko M.B., Pyrikova N.V., Sigal A.S., Salov I.A., Smetnik V.P., Tebloev K.I., Tolstov S.N., Ulrikh E.A., Fisun A.Ya., Yureneva S.V., Yashkov Yu.I. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013; 12 (6): 41–82. (In Russ.)]
3. Grundy S.M., Williams C., Vega G.L. Upper body fat predicts metabolic syndrome similarly in men and women. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018; 48 (7): e12941. DOI: 10.1111/eci.12941.
4. Neeland I.J., Ross R., Després J.P., Matsuzawa Y., Yamashita S., Shai I., Seidell J., Magni P., Santos R.D., Arsenault B., Cuevas A., Hu F.B., Griffin B., Zambon A., Barter P., Fruchart J.C., Eckel R.H. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (9): 715–725. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.

5. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружиллов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. ж.* 2018; (5): 7–14. [Chumakova G.A., Kuznetsova T.Yu., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (5): 7–14. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
6. Тиньков А.А., Айсувакова О.П., Скальная М.Г., Скальный А.В. Взаимосвязь сывороточной концентрации металлов и металлоидов с маркерами метаболического риска женщин с избыточным весом и ожирением. *Вопр. биол., мед. и фармацевтич. химии*. 2020; 23 (5): 23–29. [Tinkov A.A., Ajsuvakova O.P., Skalnaya M.G., Skalny A.V. Relationship between serum metal and metalloid levels with metabolic risk markers in overweight and obese women. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2020; 23 (5): 23–29. (In Russ.)] DOI: 10.29296/25877313-2020-05-04.
7. Shi Y., Zou Y., Shen Z., Xiong Y., Zhang W., Liu C., Chen S. Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (7): 2612. DOI: 10.3390/ijms21072612.
8. Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А. Особенности элементного статуса у лиц с метаболическим синдромом, проживающих в северном регионе (на примере г. Ханты-Мансийска). *Вестн. Северного (Арктического) федерального ун-та. Серия: Медико-биологические науки*. 2015; (4): 116–125. [Korchina T.Ya., Korchin V.I., Lubyako E.A. Peculiarities of the elemental status in persons with metabolic syndrome living in the north (exemplified by Khanty-Mansiysk). *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki*. 2015; (4): 116–125. (In Russ.)] DOI: 10.17238/issn2308-3174.2015.4.116.
9. Корчина Т.Я., Корчин В.И., Сухарева А.С., Сафарова О.А., Черепанова К.А., Богданович А.Б., Шарифов М.И., Нехороших С.С. Элементный статус взрослых некоренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа. *Экология человека*. 2019; (10): 33–40. [Korchina T.Y., Korchin V.I., Sukhareva A.S., Safarova O.A., Cherepanova K.A., Bogdanovich A.B., Sharifov M.I., Nekhoroshikh S.S. Elemental status of adult non-indigenous population of Khanty-Mansi autonomous region. *Ekologiya cheloveka*. 2019; (10): 33–40. (In Russ.)] DOI: 10.33396/1728-0869-2019-10-33-40.
10. Amin M.N., Siddiqui S.A., Uddin M.G., Ibrahim M., Uddin S.M.N., Adnan M.T., Rahaman M.Z., Kar A., Islam M.S. Increased oxidative stress, altered trace elements, and macro-minerals are associated with female obesity. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020; 197 (2): 384–393. DOI: 10.1007/s12011-019-02002-z.
11. Kido T., Ishiwata K., Suka M., Yanagisawa H. Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the T helper type 2 lymphocyte-M2 macrophage pathway. *Immunology*. 2019; 156 (4): 356–372. DOI: 10.1111/imm.13033.
12. Козловская А.В., Потолицына Н.Н., Шадрина В.Д., Бойко Е.Р. Витамины и ферменты антиоксидантной системы в крови у женщин на Севере. *Известия Коми науч. центра УрО РАН*. 2016; (1): 112–115. [Kozlovskaya A.V., Potolitsina N.N., Shadrina V.D., Boyko E.R. The vitamins and enzymes of the antioxidant system in blood of women in the North. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra URO RAN*. 2016; (1): 112–115. (In Russ.)]
13. Stenzel A.P., Carvalho R., Jesus P., Bull A., Pereira S., Saboya C., Ramalho A. Serum antioxidant associations with metabolic characteristics in metabolically healthy and unhealthy adolescents with severe obesity: An observational study. *Nutrients*. 2018; 10 (2): 150. DOI: 10.3390/nul0020150.
14. World Health Organization (WHO). *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity (3–5 June 1997)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1997. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854> (access date: 05.01.2021).
15. Искра Р.Я. Влияние различных концентраций хлорида хрома на систему антиоксидантной защиты у крыс. *Ж. Сибирского федерального ун-та. Биология*. 2013; 6: 246–256. [Iskra R.Ja. The Effect of Different Levels of Chromium Chloride Supplementation on Antioxidant Defense System in the Rats. *Journal of Siberian Federal University. Biology*. 2013; 6: 246–256. (In Russ.)]
16. Husain N., Mahmood R. Copper (II) generates ROS and RNS, impairs antioxidant system and damages membrane and DNA in human blood cells. *Environmental Sci. Pollution Res. Intern.* 2019; 26: 20 654–20 668. DOI: 10.1007/s11356-019-05345-1.
17. Hassan I., Ebaid H., Alhazza I.M., Al-Tamimi J., Aman S., Abdel-Mageed A.M. Copper mediates anti-inflammatory and antifibrotic activity of Gleevec in hepatocellular carcinoma-induced male rats. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 1029: 1–11. DOI: 10.1155/2019/9897315.
18. Polloni L., Seni Silva A.C., Teixeira S.C., Azevedo F.V.P.V., Zóia M.A.P., da Silva M.S., Lima P.M.A.P., Correia L.I.V., do Couto Almeida J., da Silva C.V., Rodrigues Ávila V.M., Goulart L.R.F., Morelli S., Guerra W., Oliveira Júnior R.J. Action of copper (II) complex with β -diketone and 1,10-phenanthroline (CBP-01) on sarcoma cells and biological effects under cell death. *Biomed. Pharmacotherapy*. 2019; 112: 108586. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.01.047.
19. Тихова Г.П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: как определить необходимый объем выборки? *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; (3): 57–63. [Tihova G.P. Planning clinical research. Question #1: How to calculate enough sample volume? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2014; (3): 57–63. (In Russ.)]
20. Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Alokail M.S., Alkharfy K.M., Charalampidis P., Livadas S., Kollias A., Sabico S.L., Chrousos G.P. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013; 43 (2): 183–189. DOI: 10.1111/eci.12030.
21. Yang F., Wang G., Wang Z., Sun M., Cao M., Zhu Z., Fu Q., Mao J., Shi Y., Yang T. Visceral adiposity index may be a surrogate marker for the assessment of the effects of obesity on arterial stiffness. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e104365. DOI: 10.1371/journal.pone.0104365.

Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: клинические особенности и прогноз

Ольга Васильевна Булашова, Алсу Анваровна Насыбуллина,
Елена Владимировна Хазова*, Виолетта Маратовна Газизянова,
Владимир Николаевич Ослопов

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Осуществить анализ клинических и эхокардиографических характеристик, прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса.

Методы. В исследование включены 76 пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–IV функционального класса, средний возраст $66,1 \pm 10,4$ года, разделённые на три группы по величине фракции выброса левого желудочка: первая группа — с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса (в диапазоне ниже 40%), 21,1%; вторая — с промежуточной фракцией выброса (от 40 до 49%), 23,6%; третья — с сохранённой фракцией выброса ($>50\%$), 55,3%. Сравнивали клинические характеристики всех групп. Оценку качества жизни проводили по Миннесотскому опроснику, клиническое состояние определяли по шкале оценки клинического состояния. Прогноз изучали по наступлению сердечно-сосудистых событий через год после включения в исследование. Конечными точками были сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по причине декомпенсации хронической сердечной недостаточности, тромботические осложнения. Для статистического анализа применяли программу IBM SPSS Statistics 20. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, сравнение показателей по номинальной шкале — при помощи χ^2 , количественные параметры при нормальном распределении — однофакторным дисперсионным анализом. В случае распределения, отличного от нормального, их сравнение выполняли по критерию Краскела–Уоллиса.

Результаты. Большинство клинических характеристик (этиологическая структура, возраст, гендерные особенности, качество жизни, результаты по шкале оценки клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью и тесту ходьбы за 6 мин, распределение по функциональным классам хронической сердечной недостаточности) при промежуточной фракции выброса были схожи с таковыми при низкой фракции выброса. При этом они значительно отличались от характеристик пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохранённой фракцией выброса левого желудочка. Эхокардиографические данные пациентов с промежуточной фракцией выброса занимают среднюю позицию в сравнении с пациентами с низкой и сохранённой фракцией выброса левого желудочка. При промежуточной фракции выброса частота неблагоприятных исходов в течение 1-го года занимает также промежуточную позицию между хронической сердечной недостаточностью с сохранённой и низкой фракцией выброса: по всем кардиоваскулярным событиям при отсутствии значимых различий (17,6; 10,8 и 18,8% соответственно), инфаркту миокарда (5,9; 0 и 6,2%), тромботическим осложнениям (5,9; 5,4 и 6,2%). Сердечно-сосудистая смертность при промежуточной фракции выброса оказалась ниже, чем при хронической сердечной недостаточности с сохранённой и низкой фракцией выброса (0; 2,7 и 12,5%, $p > 0,05$), так же как и количество госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (0; 2,7 и 6,2%).

Вывод. Клинические характеристики пациентов с промежуточной и низкой фракцией выброса сходны, но значительно отличаются от таковых в группе с сохранённой фракцией; эхокардиографические данные при промежуточной фракции выброса занимают промежуточную позицию между таковыми при низкой и сохранённой фракцией выброса; прогноз по всем кардиоваскулярным событиям значительно не различается в группах в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, кардиоваскулярные события.

Для цитирования: Булашова О.В., Насыбуллина А.А., Хазова Е.В., Газизянова В.М., Ослопов В.Н. Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: клинические особенности и прогноз. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 293–301. DOI: 10.17816/KMJ2021-293.

Heart failure patients with mid-range ejection fraction: clinical features and prognosis

O.V. Bulashova, A.A. Nasybullina, E.V. Khazova, V.M. Gazizyanova, V.N. Oslopov
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To analyze clinical and echocardiographic characteristics and prognosis in patients with heart failure mid-range ejection fraction.

Methods. The study included 76 patients with stable heart failure I–IV functional class, with a mean age of 66.1 ± 10.4 years. All patients were divided into 3 subgroups based on the left ventricular ejection fraction: the first group — heart failure patients with reduced ejection fraction (below 40%), 21.1%; the second group — patients with mid-range ejection fraction (from 40 to 49%), 23.7%; the third group — patients with preserved ejection fraction ($>50\%$), 55.3%. The clinical characteristics of all groups were compared. The quality of life was assessed by the Minnesota Satisfaction Questionnaire (MSQ), the clinical condition was determined by using the clinical condition assessment scale (Russian “Shocks”). The prognosis was studied according to the onset of cardiovascular events one year after enrollment in the study. The endpoints were cardiovascular mortality, myocardial infarction (MI), stroke, hospitalization for acutely decompensated heart failure, thrombotic complications. Statistical analysis was performed by using IBM SPSS Statistics 20 software. Normal distribution of the data was determined by the Shapiro–Wilk test, nominal indicators were compared between groups by using chi-square tests, normally distributed quantitative indicators — by ANOVA. The Kruskal–Wallis test was performed to comparing data with non-normal distribution.

Results. Analysis showed that the most of clinical characteristics (etiological structure, age, gender, quality of life, results on the clinical condition assessment scale for patients with chronic heart failure and a 6-minute walk test, distribution by functional classes of heart failure) in patients with mid-range ejection fraction (HFmrEF) were similar to those in patients with reduced ejection fraction (HFrEF). At the same time, they significantly differed from the characteristics of patients with preserved ejection fraction (HFpEF). Echocardiographic data from patients with mid-range ejection fraction ranks in the middle compared to patients with reduced and preserved ejection fraction. In heart failure patients with mid-range ejection fraction, the incidence of adverse outcomes during the 1st year also was intermediate between heart failure patients with preserved ejection fraction and patients with reduced ejection fraction: for all cardiovascular events in the absence of significant differences (17.6; 10.8 and 18.8%, respectively), myocardial infarction (5.9; 0 and 6.2%), thrombotic complications (5.9; 5.4 and 6.2%). Heart failure patients with mid-range ejection fraction in comparison to patients with preserved ejection fraction and reduced ejection fraction had significantly lower cardiovascular mortality (0; 2.7 and 12.5%, $p > 0.05$) and the number of hospitalization for acutely decompensated heart failure (0; 2.7 and 6.2%).

Conclusion. Clinical characteristics of heart failure patients with mid-range and heart failure patients with reduced ejection fraction are similar but significantly different from those in the group of patients with preserved ejection fraction; echocardiographic data in heart failure patients with mid-range ejection fraction is intermediate between those in patients with reduced ejection fraction and patients with preserved ejection fraction; the prognosis for all cardiovascular events did not differ significantly in the groups depending on the left ventricular ejection fraction.

Keywords: chronic heart failure, left ventricular ejection fraction, cardiovascular outcomes.

For citation: Bulashova O.V., Nasybullina A.A., Khazova E.V., Gazizyanova V.M., Oslopov V.N. Heart failure patients with mid-range ejection fraction: clinical features and prognosis. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 293–301. DOI: 10.17816/KMJ2021-293.

Актуальность. С тех пор как в Европейских рекомендациях 2016 г. по ведению пациентов с сердечной недостаточностью впервые была выделена категория больных с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ; 40–49%), продолжается дискуссия о том, насколько целесообразно было введение новой категории пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также имеет ли она

значимые различия по клиническим проявлениям и прогнозу.

Основная терминология, используемая для описания сердечной недостаточности, базируется на величине ФВ ЛЖ. По рекомендациям 2012 г. нормальный уровень ФВ ЛЖ определяли как $\geq 50\%$, сниженный — как $<35\text{--}40\%$. Пациенты с ФВ 40–49% по результатам исследований могли быть отнесены как в первую, так и во вто-

рую группу. Согласно проведенным ранее клиническим исследованиям CHARM, TOPCAT, VALLIANT и PER-CHF были представлены данные о ХСН с диапазоном ФВ от 40 до 49%, что по классификации ESC 2016 г. можно трактовать как ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) [1].

На сегодняшний день накапливаются данные, уточняющие клинические особенности и выживаемость пациентов с ХСНпФВ. Согласно данным C.W. Tsao и соавт. (2016), были изучены 10 270 пациентов в возрасте около 60 лет. Нормальной ФВ ЛЖ признавали более 55%, тогда как промежуточная находилась в диапазоне 50–55%. Показано, что выживаемость пациентов с ФВ ЛЖ в диапазоне 50–55% была хуже, чем у пациентов с ФВ ЛЖ более 55% [2].

Как правило, стратификация сердечной недостаточности базируется на ряде ключевых критериев — этиологии, демографии, ФВ ЛЖ, наличии коморбидной патологии, особенностях ответа на медикаментозную терапию. Особенно важно учитывать диапазон ФВ ЛЖ при анализе эффективности лекарственной терапии пациентов с ХСН, что, по-видимому, в настоящее время положено в основу ряда клинических исследований и позволит значительно расширить возможности аргументации эффективного использования различных терапевтических методов и препаратов у пациентов с данной патологией [3,4].

Цель исследования — анализ клинических и эхокардиографических характеристик, прогноза у пациентов с ХСНпФВ.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 76 пациентов со стабильным течением ХСН I–IV функционального класса (ФК) (отсутствие декомпенсации ХСН в течение 1 мес), возраст составил $66,1 \pm 10,4$ года, продолжительность ХСН в среднем — 8,5 года. Критерии включения: подписанное информированное согласие пациента, возраст 18 лет и старше, наличие стабильной ХСН. Критериями не включения были отказ подписать информированное согласие на проведение исследования, наличие когнитивных нарушений, злокачественных опухолей, стеноза почечных артерий, инфаркт миокарда с давностью менее 30 дней.

Сердечную недостаточность верифицировали согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности и Российского национального медицинского общества терапевтов «Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН)».

Всем пациентам проводили оценку качества жизни по Миннесотскому опроснику для пациентов и клинического состояния по специальной шкале оценки клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью (ШОКС), а также электрокардиографию и эхокардиографию.

При эхокардиографии изучали следующие показатели: размер левого предсердия, конечный систолический размер, конечный диастолический размер, размер правого желудочка, систолическое давление в легочной артерии, индекс массы миокарда левого желудочка, масса миокарда левого желудочка, толщина задней стенки левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки.

Анализировали уровень гемоглобина, билирубина, креатинина, глюкозы крови, скорость клубочковой фильтрации.

С целью изучения прогноза проводили телефонный опрос всех пациентов через 1 год после включения в исследование. Конечными точками наблюдения были сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, острая декомпенсация ХСН, тромботические осложнения.

Все пациенты были разделены на группы: ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ (ХСНсФВ), ХСНпФВ и ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ).

Статистическая обработка данных проведена с использованием параметрического и непараметрического анализа с применением программы IBM SPSS Statistics 20. Анализ данных осуществлён после проверки выборки на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка, показателей эксцесса и асимметрии. В случае подтверждённого нормального распределения количественных показателей проводили расчёт средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, представляли с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Их сравнение выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса с апостериорным критерием Данна. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона при количестве наблюдений менее 10 с поправкой Йейтса. В том случае, если количество наблюдений составляло менее 5, использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости соответствовал $p=0,05$.

Протокол данного исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по величине фракции выброса (ФВ) левого желудочка

Параметр	ХСН			p
	с низкой ФВ (n=16)	с промежуточной ФВ (n=18)	с сохранённой ФВ (n=42)	
Ишемическая болезнь сердца, %	6,25	5,55	45,2	$p_{1-2}=0,727$ $p_{2-3}=0,0026$ $p_{1-3}=0,0053$
Артериальная гипертензия, %	6,25	5,55	14,3	$p_{1-2}=0,727$ $p_{2-3}=0,663$ $p_{1-3}=0,660$
Ишемическая болезнь сердца + артериальная гипертензия, %	87,5	88,9	40,5	$p_{1-2}=0,652$ $p_{2-3}=0,0006$ $p_{1-3}=0,0025$
Мужчины/женщины, %	62,5/37,5	61,1/38,9	47,6/52,4	$p_{1-2}=0,786$ $p_{2-3}=0,734$ $p_{1-3}=0,691$
Возраст (M±σ), годы	70,4±11,1	70,0±11,7	62,7±8,4	$p_{1-2}=0,992$ $p_{2-3}=0,040$ $p_{1-3}=0,036$
Функциональный класс ХСН I–II, %	12,5	22,2	59,5	$p_{1-2}=0,386$ $p_{2-3}=0,007$ $p_{1-3}<0,001$
Функциональный класс ХСН III–IV	87,5	77,8	40,5	$p_{1-2}=0,386$ $p_{2-3}=0,007$ $p_{1-3}<0,001$
Тест ходьбы (Me [Q ₁ ; Q ₃]), м	132,5 [105; 176]	182,5 [110; 272]	350 [250; 400]	$p_{1-2}=0,162$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
ШОКС (M±σ), баллы	7,7±2,8	7,2±2,19	5,4±2,8	$p_{1-2}=0,863$ $p_{2-3}=0,089$ $p_{1-3}=0,023$
Качество жизни (M±σ), баллы	47,0±19,2	40,0±20,5	31,2±19,4	$p_{1-2}=0,59$ $p_{2-3}=0,309$ $p_{1-3}=0,029$
Длительность ХСН (M±σ), годы	11,8±5,7	9,83±6,1	6,5±3,6	$p_{1-2}=0,488$ $p_{2-3}=0,06$ $p_{1-3}=0,002$

Примечание: * p_{1-2} — сравнение пациентов с низкой и промежуточной ФВ; p_{2-3} — сравнение промежуточной с сохранённой ФВ; p_{1-3} — сравнение низкой с сохранённой ФВ; ШОКС — шкала оценки клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью.

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол №10 от 23.12.2014, б №1 с дополнением 25.01.2017).

Проведённое исследование было открытым, проспективным, рандомизированным, контролируемым и сравнительным.

Результаты. Основной этиологией сердечной недостаточности у большинства пациентов была ишемическая болезнь сердца, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией, — в 61,8% случаев. Только артериальная гипертензия была причиной ХСН у 10,5%,

только ишемическая болезнь сердца — у 27,7%. При делении всех пациентов с ХСН на группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ различия в этиологии были получены при сравнении группы с промежуточной ФВ ЛЖ и сохранённой ($p=0,0026$), а также с низкой и сохранённой ($p=0,0053$; табл. 1).

Соотношение мужчин и женщин во всех трёх группах не различалось. По возрасту различия выявлены при сравнении группы ХСНпФВ с ХСНсФВ, пациенты которой были значительно моложе. Структура групп по принадлежности к ФК ХСН была сравнимой при ХСНнФВ и ХСНпФВ в отличие от группы ХСНсФВ, где

Таблица 2. Симптомы/признаки пациентов с хронической сердечной недостаточностью по шкале ШОКС (%)

Симптомы/признаки	Фракция выброса левого желудочка			p
	низкая (n=16)	промежуточная (n=18)	сохранённая (n=42)	
Одышка	75,0	50,0	50,0	$p_{1-2}=0,252$ $p_{2-3}=0,778$ $p_{1-3}=0,155$
Отеки нижних конечностей/ пастозность	100	66,7	50,0	$p_{1-2}=0,019$ $p_{2-3}=0,364$ $p_{1-3}=0,0002$
Хрипы влажные в лёгких	100	22,2	28,6	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{2-3}=0,456$ $p_{1-3}=0,0001$
Приподнятый головной конец	50,0	27,8	11,9	$p_{1-2}=0,328$ $p_{2-3}=0,256$ $p_{1-3}=0,005$
Изменение массы тела	75,0	27,8	14,3	$p_{1-2}=0,014$ $p_{2-3}=0,357$ $p_{1-3}=0,0001$
Набухшие шейные вены	12,5	0	0	$p_{1-2}=0,039$ $p_{1-3}=0,039$
Ритм галопа	75,0	16,7	11,9	$p_{1-2}=0,0014$ $p_{2-3}=0,686$ $p_{1-3}=0,0001$
Увеличение печени	50,0	27,8	14,3	$p_{1-2}=0,328$ $p_{2-3}=0,382$ $p_{1-3}=0,012$
Уровень систолического артериального давления <100 мм рт.ст.	0	0	0	—
Наличие перебоев в работе сердца	12,5	50	23,8	$p_{1-2}=0,029$ $p_{2-3}=0,089$ $p_{1-3}=0,484$

Примечание: p_{1-2} — сравнение пациентов с низкой и промежуточной фракцией выброса (ФВ); p_{2-3} — с промежуточной и сохранённой ФВ; p_{1-3} — с низкой и сохранённой ФВ; ШОКС — шкала оценки клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью.

соотношение пациентов I–II и III–IV ФК было равным. Данные подтверждались результатами теста ходьбы при ХСНпФВ и ХСНнФВ, значимо отличаясь от параметров при ХСНсФВ.

Интегральная оценка симптомов/признаков сердечной недостаточности по ШОКС показала их большую выраженность при ХСНнФВ, отличную от ХСНсФВ. Это же можно констатировать и в отношении продолжительности сердечной недостаточности. Подробный анализ симптомов/признаков сердечной недостаточности по данным ШОКС показал, что у пациентов с промежуточной ФВ, как и при сохранённой ФВ, в 50% случаев прослеживалась одышка (табл. 2).

При ХСНпФВ отеки нижних конечностей констатированы у 66,7%, хрипы в нижних отделах лёгких при аускультации выслушивались в 22,2%, вынужденное положение с приподнятым головным концом — в 27,8%. Ни у одно-

го больного с ХСНпФВ и ХСНсФВ не выявлено симптома набухания шейных вен. Если трёхчленный сердечный ритм (ритм галопа) выслушивался у 75% больных с ХСНнФВ, то при ХСНпФВ, как и при ХСНсФВ, — значимо реже (16,7 и 11,9% соответственно).

Гепатомегалия зарегистрирована у половины группы с ХСНнФВ, 27,8% с ХСНпФВ и 14,3% с ХСНсФВ.

Поскольку у всех пациентов на момент включения в исследование сердечная недостаточность протекала стабильно вне декомпенсации, низкого систолического артериального давления не зарегистрировано. У пациентов с промежуточной ФВ чаще, чем в других группах, возникали перебои в работе сердца (50%).

Для верификации ХСН всем пациентам проводили эхокардиографию с изучением основных показателей (табл. 3).

Таблица 3. Данные эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Параметр	Референсные значения	Фракция выброса левого желудочка			p
		низкая (n=16)	промежуточная (n=18)	сохранённая (n=42)	
Размер левого предсердия, см	2,3–3,7	4,49±0,52	4,09±0,29	3,67±0,38	$p_{1-2}=0,019$ $p_{2-3}=0,002$ $p_{1-3}<0,001$
Размер правого желудочка, см	2,5–3,0	3,24±0,81	2,69±0,21	2,56±0,26	$p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}=0,555$ $p_{1-3}<0,001$
Конечный систолический размер, см	2,3–3,6	5,26±0,99	4,01±0,69	3,28±0,47	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,002$ $p_{1-3}<0,001$
Конечный диастолический размер, см	3,7–5,6	6,11±0,99	5,22±0,69	4,72±0,55	$p_{1-2}=0,002$ $p_{2-3}=0,059$ $p_{1-3}<0,001$
Систолическое давление в лёгочной артерии, мм рт.ст.	23–26	58,44±22,53	36,81±14,13	26,50±12,40	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,083$ $p_{1-3}<0,001$
ФВ левого желудочка, %	50–70	28,75±7,32	46,00±2,93	57,93±3,92	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Толщина задней стенки левого желудочка, см	0,60–1,10	1,19±0,19	1,13±0,13	1,06±0,18	$p_{1-2}=0,65$ $p_{2-3}=0,342$ $p_{1-3}=0,04$
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,60–1,10	1,26±0,25	1,18±0,23	1,15±0,22	$p_{1-2}=0,673$ $p_{2-3}=0,435$ $p_{1-3}=0,123$
Масса миокарда левого желудочка, г/м ²	67–224	406,06±116,65	302,00±66,4	235,38±77,04	$p_{1-2}=0,004$ $p_{2-3}=0,034$ $p_{1-3}<0,001$
Индекс массы миокарда левого желудочка, мужчины, г/м ²	71–94	213,10±61,92	157,90±26,67	145,25±40,39	$p_{1-2}=0,029$ $p_{2-3}=0,761$ $p_{1-3}=0,001$
Индекс массы миокарда левого желудочка, женщины, г/м ²	71–89	215,67±65,24	162,67±47,75	104,05±28,16	$p_{1-2}=0,087$ $p_{2-3}=0,012$ $p_{1-3}<0,001$

Примечание: p_{1-2} — сравнение пациентов с низкой и промежуточной фракцией выброса (ФВ); p_{2-3} — с промежуточной и сохранённой ФВ; p_{1-3} — с низкой и сохранённой ФВ.

Большинство эхокардиографических параметров (конечный систолический размер, конечный диастолический размер, размер левого предсердия, ФВ ЛЖ) значимо различалось в группах в зависимости от диапазона ФВ ЛЖ. У пациентов с низкой ФВ ЛЖ конечный систолический размер, конечный диастолический размер, размер левого предсердия были значимо выше, тогда как ФВ ЛЖ — ниже. У пациентов с промежуточной ФВ они были средними между результатами пациентов с сохранённой и низкой ФВ. Размер правого желудочка различался у пациентов с низкой ФВ ЛЖ и сохранённой ($p<0,001$), так же как и у пациентов с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ ($p=0,003$). Систолическое давление в лёгочной артерии

также значимо различалось в первой и второй, а также первой и третьей группах.

Индекс массы миокарда левого желудочка у мужчин с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ был выше, чем сохранённой. Индекс массы миокарда левого желудочка у женщин с ХСН также при низкой и промежуточной ФВ ЛЖ был выше, чем при сохранённой.

Прогноз пациентов с ХСН оценивали по частоте сердечно-сосудистых событий методом телефонного опроса через 1 год с момента включения в исследование. Данные были доступны у 70 (92,1%) из 76 человек. Проведённое с помощью критерия Фишера (в связи с малым количеством наблюдений) сравнение показало, что снижение ФВ при ХСН сопровождается

Таблица 4. Частота достижения конечных точек в зависимости от фракции выброса левого желудочка (%)

События	Фракция выброса левого желудочка			p
	низкая (n=16)	промежуточная (n=17)	сохранённая (n=37)	
Сердечно-сосудистая смертность, в том числе нефатальная	12,5	0,0	2,7	$p_{1-2}=0,227$ $p_{2-3}=0,690$ $p_{1-3}=0,206$
Инфаркт миокарда	6,2	5,9	0,0	$p_{1-2}=0,740$ $p_{2-3}=0,314$ $p_{1-3}=0,301$
Мозговой инсульт	0,0	5,9	2,7	$p_{1-2}=0,515$ $p_{2-3}=0,534$ $p_{1-3}=0,698$
Острая декомпенсация сердечной недостаточности	6,2	0,0	2,7	$p_{1-2}=0,484$ $p_{2-3}=0,685$ $p_{1-3}=0,516$
Тромботические осложнения	6,2	5,9	5,4	$p_{1-2}=0,742$ $p_{2-3}=0,686$ $p_{1-3}=0,668$
Все сердечно-сосудистые события (фатальные и нефатальные)	18,8	17,6	10,8	$p_{1-2}=0,641$ $p_{2-3}=0,665$ $p_{1-3}=0,352$

Примечание: p_{1-2} — сравнение пациентов с низкой и промежуточной фракцией выброса (ФВ); p_{2-3} — с промежуточной и сохранённой ФВ; p_{1-3} — с низкой и сохранённой ФВ.

тенденцией к увеличению частоты достижения конечных точек (табл. 4).

Была определена комбинированная конечная точка: все сердечно-сосудистые события, в том числе нефатальные (инфаркт миокарда, инсульт, острая декомпенсация ХСН, тромботические осложнения). Достигли комбинированной конечной точки (все сердечно-сосудистые события, в том числе нефатальные) 14,3% всех пациентов с ХСН. ХСНпФВ занимает среднюю позицию между ХСНсФВ и ХСНнФВ по частоте всех сердечно-сосудистых событий (17,6; 10,8 и 18,8% соответственно), нефатальному инфаркту миокарда (5,9; 0 и 6,2%), тромботическим осложнениям (5,9; 5,4 и 6,2%). Сердечно-сосудистая смертность при ХСНпФВ была ниже, чем при ХСНсФВ и ХСНнФВ (0; 2,7 и 12,5%), так же как и частота острой декомпенсации сердечной недостаточности (0; 2,7 и 6,2%).

Обсуждение. В структуре всех пациентов с сердечной недостаточностью ХСНпФВ составила 23,7%, что соответствует данным обзора S.D. Solomon и C.S. Lam (2014), согласно которому ХСНпФВ встречается в 10–20% случаев [5]. В то же время в настоящем исследовании пациентов с ХСНнФВ было больше (21,1%), чем в исследованиях J.R. Кароог и соавт. (2016): пациентов с ХСНнФВ ЛЖ было 49%. Возможно, это связано с тем фактом, что основным критерием включения в данное исследование было стабильное течение ХСН [6].

Полученные результаты демонстрируют, что пациенты с ХСНпФВ имеют больше общего в клиническом профиле с пациентами с ХСНнФВ, чем с ХСНсФВ, в том числе по гендерному распределению, возрасту, ФК ХСН, тестированию по ШОКС, длительности сердечной недостаточности. Такие же данные были получены в исследовании CHARM [7]. В исследовании TIME-CHF показано, что пациенты с ХСНпФВ занимают промежуточную позицию по возрасту, доле женщин, наличию одышки, периферических отёков и хрипов в лёгких. Гепатомегалия, общая слабость встречаются в наименьшей степени при ХСНпФВ [8]. В регистре CHART-2 пациенты с ХСНпФВ располагались по клиническим характеристикам в промежуточной позиции между пациентами с низкой и сохранённой ФВ ЛЖ [9].

Проведённый анализ эхокардиографических параметров показал, что пациенты с промежуточной ФВ ЛЖ по основным параметрам (конечный диастолический размер, конечный систолический размер, размер левого предсердия, размер правого желудочка, систолическое давление в лёгочной артерии, масса миокарда левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка) значимо отличаются от пациентов низкой и сохранённой ФВ ЛЖ, занимая промежуточную позицию. В исследовании L.A. Saikhani и соавт. (2019) при изучении 110 пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ

и 61 с промежуточной ФВ ЛЖ отмечено, что функции левого предсердия хуже у пациентов с ХСНпФВ, что согласуется с данными настоящего исследования [10].

Пациенты с разным диапазоном ФВ ЛЖ имеют отличительные особенности в наступлении сердечно-сосудистых событий в течение 1-го года. Наши данные о том, что при низкой ФВ ЛЖ чаще наступают такие события, как сердечно-сосудистая смертность и первичная конечная точка, не противоречат данным S.D. Solomon и соавт. (2016), которые показали, что при низкой ФВ ЛЖ увеличивается частота сердечно-сосудистой смертности. При ХСН с ФВ ЛЖ <50% кардиоваскулярная смертность составила 4,1%. Однако, согласно этому исследованию, частота декомпенсации ХСН была выше у пациентов с ФВ ЛЖ >60%, составляя 4,9% [11].

Полученные нами данные подтверждают результаты предыдущих исследований о том, что частота сердечно-сосудистых событий при ХСНпФВ выше в сравнении с ХСНсФВ. Существует тенденция к увеличению общей смертности среди пациентов с ХСНпФВ по сравнению с ХСНсФВ ($p=0,02$) [12].

В исследовании SAVE обнаружена закономерность увеличения смертности по мере снижения скорости клубочковой фильтрации [13]. Пациенты с низкой ФВ ЛЖ относились к группе высокого риска развития повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН по данным регистра GWTG при наблюдении в течение 5 лет [14].

Можно предположить, что ХСНнФВ, ХСНпФВ и ХСНсФВ представляют собой разные фенотипы одного синдрома, сопровождающегося в итоге снижением сердечного выброса и появлением застойных признаков, с неблагоприятным прогнозом в отношении кардиоваскулярных событий и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН [15]. Предложенное выделение группы пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ позволяет рассматривать их с позиции единого патофизиологического контента и предполагать некоторые особенности в эффективности медикаментозной терапии и прогнозе, что и было отмечено в проведенном исследовании.

Ограничение исследования. Авторы понимают, что на интерпретацию данных могли оказать влияние небольшой размер выборки при формировании групп по диапазону ФВ ЛЖ. Так, сердечно-сосудистая смертность пациентов в группе с ХСНпФВ была несколько ниже, чем у пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ, что

несколько противоречит данным ряда рандомизированных клинических исследований.

ВЫВОДЫ

1. Клинические характеристики пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, такие как этиологическая структура, возраст, гендерные особенности, результаты качества жизни по Миннесотскому опроснику, шкале оценки клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью, теста ходьбы за 6 мин, распределение по функциональным классам хронической сердечной недостаточности, не отличаются от таковых у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка, однако значительно отличаются от пациентов с сохранённой фракцией выброса.

2. По симптомам/признакам хронической сердечной недостаточности (наличие отёков, изменение массы тела) когорты пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка не отличается от характеристик пациентов с низкой фракцией выброса.

3. Эхокардиографические данные пациентов с промежуточной фракцией выброса занимают среднюю позицию в сравнении с пациентами с низкой и сохранённой фракцией выброса левого желудочка.

4. Прогноз у пациентов с промежуточной фракцией выброса не отличается значительно от представителей других групп, занимая промежуточную позицию по частоте достижения комбинированной конечной точки.

Участие авторов. А.А.Н., Е.В.Х. и В.М.Г. — набор материала; А.А.Н. — анализ данных; О.В.Б. и В.Н.О. — руководители работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Лопатин Ю.М., Мареев Ю.В., Моисеев В.С., Недошивин А.О., Перепеч Н.Б., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Ж. сердечная недостаточность*. 2017; 18 (1): 3–40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S., Garganeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevsky S.R., Glezer M.G., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Kobalava Zh.D., Kozio-

olova N.A., Lopatin Yu.M., Mareev Yu.V., Moiseev V.S., Nedoshivin A.O., Perepech N.B., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V., Tarlovskaya E.N., Chestnikova A.I., Shlyakhto E.V. Chronic heart failure (CHF). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2017; 18 (1): 3–40. (In Russ.) DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.

2. Tsao C.W., Lyass A., Larson M.G., Cheng S., Lam C.S., Aragam J.R., Benjamin E.J., Vasan R.S. Prognosis of adults with borderline left ventricular ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (6): 502–510. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.003.

3. Filippatos G., Khan S.S., Ambrosy A.P., Cleland G.F., Collins S.P., Lam S.P., Angermann C.E., Ertl G., Dahlstrom U., Hu D., Dickstein K., Perrone S.V., Ghadanfar M., Bermann G., Noe A., Schweizer A., Maier T., Gheorghiade M. International REGistry to assess medical Practice with Ongitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17: 527–533. DOI: 10.1002/ejhf.262.

4. Solomon S.D., Anavekar N., Skali H., McMurray J.V., Swedberg K., Yusuf S., Granger C.B., Michelson E.L., Wang D., Pocock S., Pfeffer M.A. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation.* 2005; 112: 3738–3744. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561423.

5. Lam C.S., Solomon S.D. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 1049–1055. DOI: 10.1002/ejhf.159.

6. Kapoor J.R., Kapoor R., Ju C., Heidenreich P.A., Heidenreich P.A., Eapen Z.J., Hernandez A.F., Butler J., Yancy C.W., Fonarow C.C. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016; 4: 464–472. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.02.017.

7. Lund L.H., Claggett B., Liu J. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20: 1230–1239. DOI: 10.1002/ejhf.1149.

8. Rickenbacher P., Kaufmann B.A., Maeder M.T., Bernheim A., Goetschalckx K., Pfister O., Pfisterer M., Brunner-La Rocca H.P. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the trial of intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (12): 1586–1596. DOI: 10.1002/ejhf.798.

9. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K., Takeshi Yamauchi M.M., Takeo Onose, Abe R., Oikawa T., Kasahara S., Sato M., Shiroto T., Takahashi J., Miyata S., Shimoka-

wa H. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction — a report from the CHART-2 study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (10): 1258–1269. DOI: 10.1002/ejhf.807.

10. Saikhan L.A., Hughes A.D., Chung W.S., Alsharqi M., Nihoyannopoulos P. Left atrial function in heart failure with mid-range ejection fraction differs from that of heart failure with preserved ejection fraction: a 2D speckle-tracking echocardiographic study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019; 20: 279–290. DOI: 10.1093/ehjci/jej171.

11. Solomon S.D., Claggett B., Lewis E.F., Desai A., Anand I., Sweitzer N.K., O'Meara E., Shah S.J., McKinlay S., Fleg J.L., Sopko G., Pitt B., Pfeffer M.A. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (5): 455–462. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv464.

12. Bhambhani V., Kizer J.R., Lima A.C., van der Harst P., Bahrami H., Naylor M., de Filippi C.R., Enserro D., Blaha M.J., Cushman M., Wang T.J., Gansevoort R.T., Fox C.S., Gaggin H.K., Kop W.J., Liu K., Vasan R.S., Psaty B.M., Lee D.S., Brouwers F.P., Hillege H.L., Bartz T.M., Benjamin E.J., Chan C., Allison M., Gardin J.M., Januzzi J.L.Jr., Levy D., Herrington D.M., van Gilst W.H., Bertoni A.G., Larson M.G., de Boer R.A., Gottdiener J.S., Shah S.J., Ho J.E. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 (4): 651–659. DOI: 10.1002/ejhf.1091.

13. Tokmakova M.P., Skali H., Kenchaiah S., Braunwald E., Rouleau J.L., Packer M., Chertow G.M., Moyé L.A., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the survival and ventricular enlargement (SAVE) stud. *Circulation.* 2004; 110: 3667–3673. DOI: 10.1161/01.CIR.0000149806.01354.

14. Shah K.S., Xu H., Matsouaka R.A., Bhatt D.L., Heidenreich P.A., Hernandez A.F., Devore A.D., Yancy C.W., Fonarow C.C. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (20): 2476–2486. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.

15. Шаварова Е.К., Бабаева Л.А., Падарьян С.С., Соселия Н.Н., Лукина О.И., Мильто А.С. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2016; 12 (6): 631–637. [Shavarova E.K., Babaeva L.A., Padaryan S.S., Lukina O.I., Milto A.S., Soseliya N.N. Chronic heart failure: clinical guidelines and real clinical practice. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2016; 12 (6): 631–637. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637.

Скрининговые методы исследования расстройств аутистического спектра в исследовании нервно-психического развития детей дошкольного возраста

Елена Анатольевна Ткачук^{1,2*}, Наталья Николаевна Мартынович²,
Любовь Владимировна Рычкова¹

¹Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

²Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия

Реферат

Цель. Оценить эффективность скрининговых методик диагностики расстройств аутистического спектра, доступных педиатрической службе; доказать на практике, что существующими у педиатра методиками выявить признаки расстройств аутистического спектра невозможно.

Методы. Исследовано нервно-психическое развитие 187 детей дошкольного возраста (5–6 лет). Изучены неврологический статус, тревожность по А.М. Прихожан, уровень интеллекта с помощью корректурных таблиц Равена, наличие гиперактивности по методике В.Р. Кучма, умственная работоспособность по В.Я. Анфимову, скрининговая диагностика расстройств аутистического спектра.

Результаты. Оценка неврологического статуса показала повышение сухожильных рефлексов у $10,2 \pm 2,2\%$ детей, их снижение у $12,3 \pm 2,4\%$. Изучение уровней интеллекта в тесте Равенна продемонстрировало, что средний уровень интеллекта у $47,1 \pm 3,7\%$ исследованных детей, интеллект ниже среднего — у $52,9 \pm 3,7\%$ детей. Скрининг-диагностика расстройств аутистического спектра не выявила отклонений, однако $5,3 \pm 1,6\%$ детей имели predispositional черты аутистического спектра (снижение адаптации к изменениям, нервозность и страхи, вербальная и невербальная коммуникация, уровень активности и согласованность интеллектуального ответа). Показатель продуктивности умственной работоспособности дошкольников составлял $5,4 \pm 0,5$. Дефицит внимания выявлен у $5,9 \pm 1,7\%$ детей (по анкете родителя) и $8,6 \pm 2,0\%$ детей (по анкете педагогов). Уровень тревожности составил $9,6 \pm 0,3$ балла.

Вывод. Известные в настоящий момент скрининговые методы выявления расстройств аутистического спектра, доступные педиатрической службе, на наш взгляд, малоинформативны; поиск наиболее чувствительных маркеров аутизма должен быть основан на понимании эпигенетических механизмов расстройств аутистического спектра.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, скрининговая диагностика РАС.

Для цитирования: Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Рычкова Л.В. Скрининговые методы исследования расстройств аутистического спектра в исследовании нервно-психического развития детей дошкольного возраста. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 302–306. DOI: 10.17816/KMJ2021-302.

Screening methods for autism spectrum disorders in the study of neuropsychological development of preschool children

E.A. Tkachuk^{1,2}, N.N. Martynovich², L.V. Rychkova¹

¹Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the effectiveness of screening methods for diagnosing autism spectrum disorders available to the pediatric service; to prove in practice impossibilities to identify signs of autism spectrum disorders by using the existed pediatric methods.

Methods. The neuropsychological development of 187 preschool children (5–6 years old) was investigated. The neurological status, anxiety according to A.M. Parishioners, level of intelligence using Raven's Progressive

Matrices, the presence of hyperactivity according to the method of V.R. Kuchma, mental performance according to V.Ya. Anfimov, screening diagnostics of autism spectrum disorders were studied.

Results. Assessment of the neurological status showed an increase in tendon reflexes in $10.2 \pm 2.2\%$ of children, a decrease in $12.3 \pm 2.4\%$. The study of the intelligence levels in the Raven test showed that the average intelligence level was in $47.1 \pm 3.7\%$ of the studied children, the intelligence was below the average in $52.9 \pm 3.7\%$ of children. Screening diagnostics of autism spectrum disorders did not reveal abnormalities, however, $5.3 \pm 1.6\%$ of children had signs of predisposition to the autism spectrum disorder (decreased adaptation to changes, nervousness and fears, verbal and non-verbal communication, level of activity and consistency of intellectual response). The indicator of the productivity of mental performance of preschool children was 5.4 ± 0.5 . Attention deficit was detected in $5.9 \pm 1.7\%$ of children (according to the parent's questionnaire) and $8.6 \pm 2.0\%$ children (according to the teachers' questionnaire). The level of anxiety was 9.6 ± 0.3 points.

Conclusion. The currently known screening methods for detecting autism spectrum disorders, available to the pediatric service, in our opinion, are uninformative; the search for the most sensitive markers of autism should be based on an understanding of the epigenetic mechanisms of autism spectrum disorders.

Keywords: autism spectrum disorders, screening diagnostics of ASD.

For citation: Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Rychkova L.V. Screening methods for autism spectrum disorders in the study of neuropsychological development of preschool children. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 302–306. DOI: 10.17816/KMJ2021-302.

Актуальность. В последнее время авторы достаточно часто поднимают тему проблем в диагностике расстройств аутистического спектра (РАС). Это связано с увеличением количества детей с РАС, тем более что коррекция проявлений РАС зависит от их раннего выявления [1–3]. По данным Росстата в России сегодня на 10 тыс. детей регистрируют от 0,2–2 случая РАС [4]. Это подтверждено данными европейских исследователей [5]. В США регистрируют около 50 детей с РАС на 10 тыс. детей [4,5]. Центр по контролю заболеваемости и профилактике и Государственное агентство по эпидемиологии (США) отмечают рост количества детей с РАС на 23%, начиная с 2012 г. до настоящего времени [6,7].

Чтобы успешно корректировать и лечить проявления РАС, необходима ранняя диагностика в первые 18–24 мес жизни [8]. При этом диагностические критерии, которые используют сегодня, можно зафиксировать только в 2 года. На практике диагностика РАС происходит, когда ребёнок поступает в школу или даже позже [8,9]. В таких условиях крайне важна разработка новых скрининговых методик диагностики РАС.

Цель. В связи с этим была поставлена цель настоящего исследования: оценить эффективность методик скрининговой диагностики РАС, доступных педиатрической службе.

Материал и методы исследования. Проведено исследование нервно-психического развития детей дошкольного возраста на базе детского сада №186 г. Иркутска. Исследованы 187 детей в возрасте от 5 до 6 лет. Наблюдение проводили с ноября 2019 г. по март 2020 г.

Состояние нервной системы исследовали на основании оценки двигательной активности, рефлексорной деятельности и сенсорной сферы, чувствительности, а также функций черепных нервов [10].

Нервно-психическое развитие изучали по показателям моторики, статики, сенсорных реакций, речи, когнитивного и эмоционального развития. В качестве интегрального показателя психики рассматривали интеллект [10,11].

Интеллектуальное развитие оценивали с помощью прогрессивных матриц Равена [12]. Скрининг-диагностика РАС проведена с помощью шкалы оценки детского аутизма Childhood Autism Rating Scale (перевод и адаптация Т.Ю. Морозова, С.В. Довбня, 2011) [13]. Умственную работоспособность изучали по таблицам В.Я. Анфимова [14,15]. Гиперактивность выявляли с применением оценочной шкалы на гиперактивность [14,15]. Уровень тревожности оценивали по шкале явной тревожности по А.М. Прихожан [16].

Изучение состояния здоровья и нервно-психического развития детей проводили с письменного согласия родителей, а результаты доводили до родителей и законных представителей. Статистические данные оценивали с помощью программы Statistica Base 10 для Windows. Вычисляли среднюю арифметическую величину (M), среднюю ошибку средней арифметической (m), ошибку относительной величины (p). Нормальное распределение анализировали с помощью Т-критерия Стьюдента (доверительный интервал более 95%). Исследование одобрено этическим комитетом (ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репро-

дукции человека», выписка из протокола №3.6 от 07.04.2019).

Результаты. Изучение показателей неврологического статуса показало, что дети, исследуемых групп не имели каких-либо значимых отклонений в развитии. У $10,2 \pm 2,2\%$ детей было отмечено повышение сухожильных рефлексов, у $12,3 \pm 2,4\%$ — некоторое их снижение. Патологических рефлексов не обнаружено.

Наблюдение во время бодрствования и дневного сна показало, что $64,2 \pm 3,5\%$ детей во время бодрствования постоянно проявляли активность, $20,3 \pm 2,9\%$ были пассивны, а $16 \pm 2,7\%$ — раздражительны.

Отмечено распределение индивидуальных черт характера: расторможенность — $19,8 \pm 2,8\%$, жестокость — $24,1 \pm 3,1\%$, агрессивность — $37,4 \pm 3,5\%$, застенчивость — $11,2 \pm 2,3\%$. Легко обучаемыми оказались $36,4 \pm 3,5\%$ детей, необучаемыми — $9,6 \pm 2,2\%$, любознательность проявляли $24,6 \pm 3,1\%$ детей. Другие индивидуальные черты характера распределились следующим образом: ласковый — $29,4 \pm 3,3\%$, добрый — $33,7 \pm 3,5\%$, грубый — $26,7 \pm 3,2\%$, контактный — $28,9 \pm 3,3\%$, навязчив — $22,5 \pm 3,1\%$, боязлив — $15,5 \pm 2,6\%$.

При изучении аппетита выявлено, что хороший аппетит имели $7,0 \pm 1,9\%$ детей, плохой — $50,8 \pm 3,7\%$, неустойчивый — $9,6 \pm 2,2\%$, повышенный — $15,5 \pm 2,6\%$, избирательный — $16,6 \pm 2,7\%$.

При изучении уровня интеллекта по тесту Равенна [12] средний уровень интеллекта установлен у $47,1 \pm 3,7\%$ исследованных, ниже среднего — у $52,9 \pm 3,7\%$.

У девочек средний уровень интеллекта составил $48,7 \pm 3,7\%$, у мальчиков $45,5 \pm 3,6\%$. Интеллект ниже среднего выявлен в $51,3 \pm 3,1\%$ случая у девочек и в $54,5 \pm 3,6\%$ у мальчиков. Эти значения не имели статистических различий. Всего дети выполнили $38,7 \pm 1,2\%$ заданий, что составило $22,1 \pm 0,7$ балла.

Показатель воображения, внимательности и уровня визуального различия (дискриминации), а также установления взаимосвязей в тесте Равена составил $6,7 \pm 1,1$ балла; при выявлении аналогий между фигурами — $7,3 \pm 1,1$ балла, уровень динамической внимательности и установление динамических аналогий — $5,2 \pm 0,9$ балла; способность воспринимать количественные и качественные изменения и упорядочивать — $2,8 \pm 0,6$ балла, способность наблюдения сложных количественных рядов, качественное развитие кинетических, динамических показателей, выражение абстракции и динамический синтез, — только $1,1 \pm 0,3$ балла.



Рис. 1. Распределение показателей шкалы оценки детского аутизма

Скрининг-диагностика РАС [12] показала, что все обследованные дети набрали менее 30 баллов, то есть синдромально завершённых проявлений аутизма найдено не было. Однако $5,3 \pm 1,6\%$ обследованных детей набрали от 20 до 25 баллов, то есть отдельные нарушения всё же были. Отклонения от нормы зарегистрированы по таким критериям, как отношение к людям, адаптация к изменениям, нервозность и страхи, вербальная и невербальная коммуникация, уровень активности и согласованность интеллектуального ответа (рис. 1).

Вопреки ожиданиям, неблагоприятных признаков у девочек было больше, чем у мальчиков. Однако у мальчиков выраженность признака была выше.

Изучение умственной работоспособности дошкольников показало [14, 15], что уровень продуктивности составлял $5,4 \pm 0,5$, ошибки составили $2,4 \pm 0,7$, просмотренные строки — $11,6 \pm 0,4$. Девочки просмотрели чуть меньше строк, чем мальчики, однако сделали и меньше ошибок.

Диагностика синдрома дефицита внимания показала [14, 15], что только $5,9 \pm 1,7\%$ родителей отметили гиперактивность детей. У мальчиков эта доля составила почти $22,5 \pm 3,1\%$. Воспитатели отметили гиперактивность у $8,6 \pm 2,0\%$ детей, среди мальчиков — у $26,7 \pm 3,2\%$.

При изучении тревожности дошкольников было установлено, что дети по шкале явной тревожности в среднем имели $9,6 \pm 0,3$ балла, у мальчиков несколько больше — $9,8 \pm 0,3$ балла.

Показатель межличностной тревожности составил $4,6 \pm 0,4$ балла, самооценочной — $4,9 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$). У девочек этот показа-

тель оказался выше, чем у мальчиков, и составил $4,2 \pm 0,6$ балла (у мальчиков $2,8 \pm 0,4$ балла).

Изучение проективной диагностики тревожности по А.М. Прихожан [16] совместно с социометрическими исследованиями позволило выявить прямую зависимость между тревожностью и самооценкой ($r=0,57$)

Обсуждение. Диагностические критерии РАС (определённые Международной классификацией болезней 10-го пересмотра и необходимые для постановки диагноза) сгруппированы таким образом: изменения коммуникации, качественные нарушения социального взаимодействия, повторяющиеся стереотипные движения и шаблоны в поведении, неспецифические проблемы (фобии, страхи, нарушения сна, возбуждение, нарушение пищевого поведения, приступы ярости, агрессия, самоповреждения). Условие установления диагноза — манифестация данных проявлений, выявленная до 3-летнего возраста ребёнка.

Наше исследование показало, что скрининговые методы выявления РАС, а также использование других методик исследования нервно-психического развития детей в качестве скрининговых слишком кропотливы и малоинформативны. Даже при большой выборке методики не позволят выявить лёгкие отклонения [17]. Проводя скрининговые исследования, некоторые авторы отмечают, что найденные случаи относятся к тяжёлым очевидным расстройствам, приводящим к необходимости помощи психиатра, и проблема выявления детей группы риска с РАС остаётся до сих пор не решённой.

Интеллектуальные нарушения не всегда или в незначительной степени встречаются при РАС, и на фоне общей тенденции снижения интеллектуальных способностей [18] в популяции также не могут быть диагностическими критериями скрининга. Нарушение коммуникативных и социальных взаимодействий в связи с явлениями всеобщей информатизации широко распространены в обществе, поэтому полученные в нашем исследовании показатели умственной работоспособности, интеллектуального развития и тревожности также могут скрывать изменения аутистического спектра.

ВЫВОДЫ

1. Доступные в настоящий момент методики скрининговой диагностики расстройств аутистического спектра малоэффективны.

2. Поиск наиболее чувствительных маркёров аутизма должен быть основан на понима-

нии эпигенетических механизмов расстройств аутистического спектра.

Участие авторов. Е.А.Т. и Н.Н.М. проводили исследования; Л.В.Р. отвечала за сбор и анализ результатов; Е.А.Т. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мальтинская Н.А. История развития учения об аутизме. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. 2017; (S11): 53–61. [Mal'tinskaya N.A. The history of the development of the doctrine of autism. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal "Konsept"*. 2017; (S11): 53–61. (In Russ.)]
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943; 2: 217–250.
3. Asperger H. "Die Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1944; 1–64. http://www.autismus-biberach.com/Asperger_Hans_Autistischen_Psychopathen.pdf (access date: 11.09.2021).
4. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. *Социальн. и клин. психиатрия*. 2014; 24 (3): 96–101. [Filippova N.V., Barylnik Yu.B. Epidemiology of autism: modern view of the disorder. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2014; 24 (3): 96–101. (In Russ.)]
5. Нейсон Б. О ключевых проблемах аутизма. Сенсорные аспекты аутизма. *Аутизм и нарушения развития*. 2016; 14 (3): 42–48. [Nason B. Core Challenges of Autism. Sensory aspects of autism. *Autism and developmental disorders*. 2016; 14 (3): 42–48. (In Russ.)] DOI: 10.17759/autdd.2016140304.
6. Фесенко Ю.А., Шигапов Д.Ю. Ранний детский аутизм: медико-социальная проблема. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2013; 8 (1): 271–273. [Fesenko Yu.A., Shigapov D.Yu. Early infantile autism: a medico-social problem. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2013; 8 (1): 271–273. (In Russ.)]
7. Альбицкая Ж.В. Ранний детский аутизм — проблемы и трудности первичной диагностики при междисциплинарном взаимодействии. *Мед. альманах*. 2016; (2): 108–111. [Albitskaya Zh.V. Early children autism — issues and difficulties of initial diagnostics in the case of interdisciplinary interaction. *Medical almanac*. 2016; (2): 108–111. (In Russ.)]
8. Богдашина О.Б. Синестезия при аутизме. *Аутизм и нарушения развития*. 2016; 14 (3): 21–31. [Bogdashina O.B. Synaesthesia in Autism. *Autism and developmental disorders*. 2016; 14 (3): 21–31. (In Russ.)] DOI: 10.17759/autdd.2016140302.
9. *Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, терапия, профилактика, реабилитация*. Клинические рекомендации. Общественная организация «Российское общество психиатров». 2020; 125 с. [Ras Autism spectrum disorders in childhood: diagnosis, therapy, prevention, rehabilitation. Clinical guidelines. Public organization "Russian Society of Psychiatrists". 2020; 125 p. (In Russ.)]

10. Мазурин А.Н. *Пропедевтика детских болезней*. Учебник. Под ред. И.М. Воронцова, А.В. Мазурина. 3-е изд., доп. и перераб. СПб.: Фолиант. 2009; 883 с. [Mazurin A.N. *Propedevtika detskikh bolezney*. Uchebnik. (Propedeutics of childhood diseases. Textbook.) Ed. by I.M. Vorontsov, A.V. Mazurin. 3rd edition supplemented and revised. SPb.: Foliant. 2009; 883 p. (In Russ.)]
11. Симашкова Н.В., Иванов М.В., Макушкин Е.В., Шарлай И.А., Ключник Т.П., Козловская Г.В. Скрининг риска возникновения нарушений психического развития у детей раннего возраста (данные по 9 регионам России в 2017–2019 гг.). *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (11): 79–86. [Simashkova N.V., Ivanov M.V., Makushkin E.V., Sharlay I.A., Klyushnik T.P., Kozlovskaya G.V. Screening of the risk of mental and developmental disorders in children of early age in the Russian population (2017–2019). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120 (11): 79–86. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro202012011179.
12. Истратова О.Н. *Психодиагностика: коллекция лучших тестов*. Под ред. О.Н. Истратовой, Т.В. Эксакусто. Изд. 7-е. Ростов-на-Дону: Феникс. 2010; 375 с. [Istratova O.N. *Psikhodiagnostika: kolleksiya luchshikh testov*. (Psychodiagnostics: a collection of the best tests.) Ed. by O.N. Istratova, T.V. Eksakusto. 7th edition. Rostov n/D: Feniks. 2010; 375 p. (In Russ.)]
13. Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J. Autism Dev. Disord.* 1980; 10 (1): 91–103. DOI: 10.1007/BF02408436.
14. Кучма В.Р. *Гигиена детей и подростков*. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 480 с. [Kuchma V.R. *Gigiena detey i podrostkov*. Uchebnik. (Hygiene of children and adolescents. Textbook.) M.: GEOTAR-Media. 2008; 480 p. (In Russ.)]
15. *Гигиена детей и подростков: руководство к практическим занятиям*. Учебное пособие. Под ред. В.Р. Кучмы. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 560 с. [Gigiena detey i podrostkov: rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam. Uchebnoe posobie. (Hygiene of children and adolescents: a guide to practical exercises. Tutorial.) Ed. by V.R. Kuchmy. M.: GEOTAR-Media. 2010; 560 p. (In Russ.)]
16. Прихожан А.М. *Тревожность у детей и подростков: психология тревожности и возрастная динамика*. Под ред. А.М. Прихожан. М.: МОДЭК. 2000; 304 с. [Prikozhan A.M. *Trevozhnost' u detey i podrostkov: psikhologiya trevozhnosti i vozrastnaya dinamika*. (Anxiety in children and adolescents: the psychology of anxiety and age dynamics.) Ed. by A.M. Prikozhan. M.: MODEK. 2000; 304 p. (In Russ.)]
17. Иванов М.В., Симашкова Н.В., Козловская Г.В. Результаты эпидемиологического скрининга риска возникновения расстройств аутистического спектра у детей раннего возраста. *Вестн. совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2016; 3 (2): 56–59. [Ivanov M.V., Simashkova N.V., Kozlovskaya G.V. The results of epidemiological screening risk of ASD in infants. *Vestnik soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2016; 3 (2): 56–59. (In Russ.)]
18. Кучма В.Р., Ткачук Е.А., Тармаева И.Ю. Психофизиологическое состояние детей в условиях информатизации их жизнедеятельности и интенсификации образования. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (12): 1183–1188. [Kuchma V.R., Tkachuk E.A., Tarmaeva I.Yu. Psychophysiological state of children in conditions of informatization of their life activity and intensification of education. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95 (12): 1183–1188. (In Russ.)]

Прогнозирование развития осложнений у пациентов с риносинуситом по показателям цитокинового профиля

Надежда Ивановна Баранова¹, Людмила Андреевна Ащина^{1*},
Андрей Викторович Федин^{1,2}, Наталья Александровна Шкурова^{1,2},
Сергей Владимирович Сергеев¹

¹Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской
медицинской академии непрерывного профессионального
образования, г. Пенза, Россия;
Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина,
г. Пенза, Россия

Реферат

Цель. Разработка способа прогнозирования развития осложнений у больных риносинуситом на основе изучения цитокинового профиля.

Методы. Проведено обследование 110 пациентов с риносинуситами и 30 здоровых доноров (контрольная группа). Пациенты были разделены на группу больных без осложнённого течения риносинусита (первая группа, n=65) и группу с осложнённым течением риносинусита (вторая группа, n=45). В исследуемых группах в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли уровни интерлейкинов-1 β , -4, -8, -10, -17, -18 и интерферона γ . Статистический анализ результатов осуществлён с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 12.0. Статистические различия между сравниваемыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни и констатировали их значимость при $p < 0,05$. Многофакторный анализ включал корреляционный анализ и пошаговый регрессионный анализ. Статистическую значимость математической модели устанавливали при помощи F-критерия Фишера и констатировали при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлены изменения в цитокиновом профиле у пациентов с неосложнённым течением риносинусита, которые выражались снижением уровня интерлейкина-1 β ($p=0,00001$), интерлейкина-4 ($p=0,045$) и повышением содержания интерлейкина-18 ($p=0,00001$). Осложнённое течение риносинусита характеризовалось снижением уровня интерлейкина-1 β ($p=0,00002$), интерлейкина-4 ($p=0,049$) и повышением количества интерлейкинов-8 ($p=0,023$), -17 ($p=0,00015$) и -18 ($p=0,0002$). Сравнительный анализ первой и второй групп больных показал повышенный уровень интерлейкина-8 ($p=0,00001$), интерлейкина-17 ($p=0,0001$) и сниженное содержание интерлейкина-18 ($p=0,00045$) в группе пациентов с осложнённым течением риносинусита. На основании показателей интерлейкинов-8, -17, и -18 разработана математическая модель прогноза развития осложнений у больных риносинуситом.

Вывод. Осложнённое течение риносинусита характеризовалось снижением уровня интерлейкинов-1 β , -4 и повышением уровня интерлейкинов-8, -17, и -18, что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе; для персонализированной терапии разработан подход по показателям интерлейкинов-8, -17, и -18, на основании которого можно прогнозировать развитие осложнённого течения у больных риносинуситом.

Ключевые слова: риносинусит, цитокины, иммунная система, прогноз.

Для цитирования: Баранова Н.И., Ащина Л.А., Федин А.В., Шкурова Н.А., Сергеев С.В. Прогнозирование развития осложнений у пациентов с риносинуситом по показателям цитокинового профиля. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 307–312. DOI: 10.17816/KMJ2021-307.

Predicting the development of complications in patients with rhinosinusitis by cytokine profile indicators

N.I. Baranova¹, L.A. Aschina¹, A.V. Fedin^{1,2}, N.A. Shkurova^{1,2}, S.V. Sergeev¹

¹Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;

²Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharyin, Penza, Russia

Abstract

Aim. To develop a method for predicting the development of complications in rhinosinusitis patients based on the cytokine profile study.

Methods. We examined 110 patients with rhinosinusitis and 30 healthy donors (control group). The patients were divided into the group without a complicated course of rhinosinusitis (first group, n=65) and the group with a complicated course of rhinosinusitis (second group, n=45). The blood serum levels of interleukin (IL)-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, interferon (IFN)- γ were determined by enzyme immunoassay. Statistical analysis of the results was performed by using Microsoft Excel 2013 and Statistica 12.0 software. Statistically significant differences between the compared groups were determined by using the Mann–Whitney U-test, and $p < 0.05$ was considered significant. Multivariate analysis included correlation analysis and stepwise regression analysis. The mathematical model consistency was determined by using Fisher's F-test, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results. Changes in cytokine profile manifested by a decrease in the level of interleukin-1 β ($p=0.00001$), interleukin-4 ($p=0.045$) and an increase in the level of interleukin-18 ($p=0.00001$) were revealed in patients with uncomplicated course of rhinosinusitis. The complicated course of rhinosinusitis was characterized by a decrease in the level of interleukin-1 β ($p=0.00002$), interleukin-4 ($p=0.049$) and an increase in the level of interleukin-8 ($p=0.023$), interleukin-17 ($p=0.00015$) and interleukin-18 ($p=0.0002$). Comparative analysis of the first and the second groups of patients showed an increased level of interleukin-8 ($p=0.00001$), interleukin-17 ($p=0.0001$) and reduced levels of interleukin-18 ($p=0.00045$) in the group of patients with complicated course of rhinosinusitis. Based on interleukin-17, interleukin-8 and interleukin-18 levels, the mathematical model for predicting the development of complications in patients with rhinosinusitis was developed.

Conclusion. The complicated course of rhinosinusitis was characterized by decreased levels of interleukin-1 β , interleukin-4 and increased levels of interleukin-17, interleukin-8 and interleukin-18, indicating a more pronounced inflammatory process; for personalized therapy, an approach based on interleukin-17, interleukin-8 and interleukin-18 levels was developed on which the development of a complicated course in patients with rhinosinusitis can be predicted.

Keywords: rhinosinusitis, cytokines, immune system, prognosis.

For citation: Baranova N.I., Aschina L.A., Fedin A.V., Shkurova N.A., Sergeev S.V. Predicting the development of complications in patients with rhinosinusitis by cytokine profile indicators. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 307–312. DOI: 10.17816/KMJ2021-307.

Актуальность. Распространённость риносинусита (РС) в нашей стране и в мире растёт с каждым годом и составляет по данным литературы от 5 до 15% в популяции [1,2]. Главную роль в патогенезе РС играет изменённая иммунологическая реактивность [3]. Вследствие этого от характера иммунных нарушений зависит не только клиническое течение, но и длительность заболевания, а также возможность осложнённого течения РС, в частности средним отитом (СО).

В структуре оториноларингологической патологии доля острых воспалительных заболеваний среднего уха составляет до 20% [4]. В основе патогенеза СО лежит классический ответ иммунной системы на повреждение инородными агентами (бактериями, вирусами), которые, попадая на слизистую оболочку полости

носа, глотки, устья слуховой трубы, запускают каскад последовательных реакций [5].

В последние годы доказана главная роль цитокинов в определении характера течения патологического процесса и развитии реакций иммунологической защиты в ответ на внедрение патогенов и их участие в воспалительном процессе при РС и СО [6,7].

При РС с длительным вялым течением происходит вовлечение в воспалительный процесс других околоносовых пазух. Так, выявлено, что в 15–25% случаев у больных РС были различные осложнения, включая острый СО, тубоотит и др. При остром воспалительном процессе и частых обострениях хронического заболевания происходит быстрая генерализация процесса в результате снижения барьерной функции тканей и нарушений иммунной системы [8].

Таблица 1. Анализ значений цитокинов в группах пациентов с осложнённым и неосложнённым течением риносинусита и здоровых людей

Значения	Группа пациентов с неосложнённым течением (n=65), Me [Q _{0,25} –Q _{0,75}]	Группа пациентов с осложнённым течением (n=45), Me [Q _{0,25} –Q _{0,75}]	Группа здоровых людей (n=30), Me [Q _{0,25} –Q _{0,75}]
ИЛ-1β, пг/мл	2,4 [0–3,2]*	2,6 [0–3,2]*	5,9 [3,1–8,3]
ИЛ-4, пг/мл	0,73 [0,2–1,7]*	1,2 [0–1,8]*	2,5 [1,5–3,7]
ИЛ-8, пг/мл	2,6 [0,7–5,9]**	7,6 [7,0–8,2]*	4,5 [3,0–5,9]
ИЛ-10, пг/мл	1,4 [0–4,5]	2,7 [1,0–3,8]	2,2 [1,5–2,8]
ИЛ-17, пг/мл	0 [0–0,8]**	2,1 [1,8–2,3]*	0,6 [0–1,0]
ИЛ-18, пг/мл	309,2 [219,0–399,8]***	143,6 [121,0–171,2]*	98,1 [75,0–112,8]
Интерферон γ, пг/мл	0 [0–6,1]	2,3 [0–7,3]	4,3 [2,7–5,8]

Примечание: *статистически значимые различия пациентов с контрольной группой ($p < 0,05$); **статистически значимые различия между группами больных с неосложнённым и осложнённым течением ($p < 0,05$); ИЛ — интерлейкин.

Однако, несмотря на существующие современные методы обследования и лечения, широкий арсенал современных антибактериальных препаратов, заболеваемость РС и СО и частота связанных с ними осложнений не только не снижается, а неуклонно растёт [9].

Цель настоящей работы — разработка способа прогнозирования развития осложнений у больных РС на основе изучения цитокинового профиля.

Материал и методы исследования. В исследование включены 110 пациентов с РС, которые были разделены на две группы: первую группу составили 65 больных с неосложнённым течением РС, вторую группу — 45 больных с осложнённым течением РС. В первую группу вошли пациенты в возрасте от 30 до 65 лет, 43 женщины и 22 мужчины. Средний возраст больных $42,75 \pm 2,25$ года. Во вторую группу вошли больные в возрасте от 29 до 62 лет, 27 женщин и 18 мужчин. Средний возраст пациентов $39,7 \pm 2,3$ года. В качестве контрольной группы были обследованы 30 здоровых человек (19 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст $40,7 \pm 1,3$ года), сопоставимых по полу и возрасту с группами больных.

Для подтверждения и апробации полученных в работе результатов дополнительно были обследованы 75 пациентов с РС.

Исследование проведено на базе оториноларингологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина» (г. Пенза) в период с 2019 по 2020 г. Иммунологические исследования выполнены на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей. Всем больным диагноз РС устанавливали согласно новым европейским рекомендациям EPOS 2020. У больных

с осложнённым течением РС развивался СО, который диагностировали на основании общероссийских клинических рекомендаций от 2016 г. Исследование выполнено с информированного согласия пациентов и одобрено локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей (протокол №85 от 20.02.2013).

Забор крови осуществляли у пациентов и здоровых людей натощак в объёме 5 мл из кубитальной вены в вакуумные пробирки Vacuette с активатором свёртывания крови. В изучаемых группах больных и контрольной группе в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли уровни интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-4, ИЛ-10, а также интерферона γ (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для измерения концентрации цитокинов использовали иммуноферментный анализатор Stat Fax 3200 и выражали полученные величины в пикограммах на 1 мл (пг/мл).

Статистический анализ проводили с использованием прикладных программ Statistica 12.0 и Microsoft Excel 2013 (США). Полученные результаты выражали в виде медианы и интерквартильного размаха (Q_{0,25}–Q_{0,75}). Статистические различия между сравниваемыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни и констатировали их значимость при $p < 0,05$. Многофакторный анализ включал корреляционный анализ и пошаговый регрессионный анализ. Статистическую значимость математической модели устанавливали при помощи F-критерия Фишера и констатировали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показателей цитокинового профиля у пациентов с осложнённым и неосложнённым течением РС и здоровых людей представлены в табл. 1.

При изучении показателей цитокинов в исследуемых группах были выявлены следующие различия: в первой и второй группах больных зарегистрировано снижение уровня ИЛ-1 β по сравнению с группой контроля ($p=0,00001$ и $p=0,00002$ соответственно; U-критерий Манна–Уитни). Доказано, что иммунологическая роль ИЛ-1 β заключается в запуске первых стадий иммунного ответа с вовлечением в процесс иммунокомпетентных клеток. При этом низкие концентрации ИЛ-1 β нарушают процессы презентации антигена и не запускают иммунный ответ. Вследствие этого, недостаточный синтез ИЛ-1 β способствует формированию затяжного и рецидивирующего течения гнойного РС [10, 11].

Кроме того, в обеих группах больных выявлен более низкий уровень ИЛ-4 по сравнению с группой контроля ($p=0,045$ и $p=0,049$ соответственно; U-критерий Манна–Уитни). Известно, что важнейшая функция ИЛ-4 — стимуляция дифференцировки активированных антигеном Т-лимфоцитов-хелперов CD4 $^{+}$ в направлении Th2 [12]. Кроме того, ИЛ-4 обладает способностью подавлять активацию Th1, синтез фактора некроза опухоли и интерферона γ и тем самым снижать их иммуностимулирующее действие [13].

Исследование уровня ИЛ-8 показало повышение значения данного показателя в группе больных с осложнённым течением РС по сравнению со значениями контрольной группы ($p=0,023$; U-критерий Манна–Уитни) и больными с неосложнённым течением ($p=0,00001$; U-критерий Манна–Уитни). Показано, что ИЛ-8 регулирует миграцию в ткани нейтрофильных гранулоцитов, которые первыми элиминируют патогенные микроорганизмы [13]. Есть данные, свидетельствующие о повышенном содержании ИЛ-8 в очаге воспаления при СО [14]. Кроме того, доказано, что повышенный синтез ИЛ-8 приводит к формированию хронического очага асептического воспаления при РС [15].

Изучение показателей ИЛ-17 выявило достоверное повышение его содержания в группе больных с осложнённым течением РС по сравнению с данными контрольной группы ($p=0,00015$; U-критерий Манна–Уитни) и группой больных без осложнённого течения ($p=0,0001$; U-критерий Манна–Уитни). Доказано, что ИЛ-17 — продукт субпопуляции Т-хелперов-17 (Th17), обладающий провоспалительной активностью, а его повышенное содержание свидетельствует о проявлении воспалительной активности у пациентов с ото-риноларингологической патологией [12, 16].

Исследование показателей ИЛ-18 выявило достоверное повышение его содержания в группе больных без осложнённого течения РС ($p=0,00001$; U-критерий Манна–Уитни) и в группе больных с осложнённым течением ($p=0,0002$; U-критерий Манна–Уитни) по сравнению с контрольной группой. При анализе ИЛ-18 в сравниваемых группах больных было установлено достоверное повышение данного показателя у больных с неосложнённым течением РС ($p=0,00045$; U-критерий Манна–Уитни). Доказано, что ИЛ-18 служит одним из ключевых провоспалительных цитокинов в формировании врождённого и адаптивного иммунного ответа. За счёт того, что ИЛ-18 стимулирует синтез интерферона γ , данный цитокин играет важную роль при гнойной ото-риноларингологической патологии [17, 18].

Таким образом, сравнительный анализ первой и второй групп больных показал повышенные уровни ИЛ-8, ИЛ-17 и сниженное содержание ИЛ-18 во второй группе, что свидетельствует о более тяжёлом и выраженном воспалительном процессе у данных пациентов.

Кроме того, проведённый корреляционный анализ выявил наличие сильной прямой достоверной связи между группами пациентов с осложнённым течением и без осложнённого течения РС и показателями ИЛ-17 ($R=0,7231$, $p=0,0000$), ИЛ-8 ($R=0,7947$, $p=0,0000$) и наличие обратной связи средней силы с показателем ИЛ-18 ($R=-0,6070$, $p=0,0002$). По этой причине в качестве иммунологических критериев осложнённого течения РС были взяты показатели ИЛ-8, ИЛ-17 и ИЛ-18, которые использованы в работе для прогнозирования развития осложнённого течения у больных РС.

Для точного и удобного прогнозирования при помощи пошагового регрессионного анализа была построена математическая модель, в которую были включены выявленные иммунологические критерии. Данная математическая модель имела такой вид:

$$y=0,000391 \times x_1 + 0,389649 \times x_2 + 0,000827 \times x_3 + 0,358001,$$

где y — наличие развития осложнённого течения у больных РС: 0 — без развития, 1 — с развитием, x_1 — ИЛ-8, x_2 — ИЛ-17, x_3 — ИЛ-18.

Оценку качества полученной математической модели прогноза развития осложнённого течения у пациентов с РС проводили по коэффициенту детерминации, который определял её информационную значимость, и по значению F-критерия и уровню значимости модели, которые определяли её статистическую

значимость. В результате было выявлено, что полученная модель имеет высокую информационную значимость (коэффициент детерминации $R^2=0,71800228$) и статистическую ценность [$F(3,26)=22,0664$; $p<0,0000$].

Путём подстановки в указанную математическую формулу значений показателей ИЛ-8, ИЛ-17 и ИЛ-18 были получены критерии принадлежности больных РС к группе с развитием или без развития осложнённого течения. Так, при значении y от 0 до 0,49 прогнозировали отсутствие развития осложнённого течения у больных РС, а при значении y от 0,5 и выше — развитие осложнённого течения у больных РС.

Для подтверждения и апробации полученной математической формулы для прогнозирования осложнения в виде СО у больных РС был проведён анализ показателей ИЛ-8, ИЛ-17 и ИЛ-18 у 75 пациентов с РС, которые были участниками исследования, и обратившихся в оториноларингологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №6 им. Г.А.Захарьина» (г. Пенза). По результатам анализа полученных математических расчётов из 75 пациентов с РС у 16 человек был спрогнозировано развитие СО. Дальнейшее наблюдение за данными пациентами показало, что у 15 из них развилось осложнение в виде СО, несмотря на получаемую стандартную терапию. Таким образом, по полученным данным правильный прогноз у пациентов был подтверждён в 96% случаев.

Таким образом, данную математическую модель можно рекомендовать для прогнозирования развития осложнений в виде СО у больных РС — как дополнительный лабораторный метод, что позволит персонализированно подходить к терапии пациентов. Назначение пациентам дополнительно к стандартной терапии иммунотерапии на основании полученных данных о содержании ИЛ-17, ИЛ-8 и ИЛ-18 будет способствовать повышению эффективности лечения, а также минимизировать риск развития осложнений у больных РС.

ВЫВОДЫ

1. У больных с осложнённым течением риносинусита по сравнению с группой контроля выявлены сниженные уровни интерлейкинов-1 β , -4 и повышенное содержание интерлейкинов-8, -17 и -18, что свидетельствует о сдвиге баланса цитокинов в сторону провоспалительных цитокинов, за счёт чего развивается выраженный воспалительный процесс.

2. Критериями осложнённого течения риносинусита служат показатели интерлейкинов-8, -17 и -18.

3. Для персонализированной терапии пациентов разработан подход по показателям интерлейкинов-8, -17 и -18, на основании которого можно прогнозировать развитие осложнений у больных риносинуситом.

Участие авторов. Н.И.Б. отвечала за концепцию и дизайн исследования, проводила исследования, написание текста, обзор литературы; Л.А.А. проводила анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы; А.В.Ф. отвечал за сбор и анализ результатов, участвовал в написании текста; Н.А.Ш. отвечала за сбор и анализ результатов, участвовала в написании текста; С.В.С. отвечал за сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Персонализированная диагностика и лечение пациентов с хроническим риносинуситом, ассоциированных коморбидной патологией на основе молекулярно-генетических и иммунологических биомаркёров», номер регистрации ААА-А-20-120031090059-8 от 10.03.2020.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков А.Г., Стагниева И.В., Ерошенко А.Ю. Значимость локального болевого синдрома при фронтите. *Вестн. оториноларингол.* 2010; (4): 38–40. [Volkov A.G., Stagnieva I.V., Eroshenko A.Iu. Significance of local pain syndrome in patients with frontitis. *Vestnik otorinolaringologii.* 2010; (4): 38–40. (In Russ.)]
2. Лопатин А.С., Гамов В.П. *Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения.* М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2013; 91 с. [Lopatin A.S., Gamov V.P. *Ostryy i khronicheskiy rinosinusit: etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika i printsipy lecheniya.* (Acute and chronic rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment principles.) M.: Pervyy MGIMU im. I.M. Sechenova, 2013; 91 p. (In Russ.)]
3. Свистушкин В.М., Шевчик Е.А. Топическая антибактериальная терапия в практике отоларинголога. *Мед. совет.* 2019; (8): 10–17. [Svistushkin V.M., Shevchik E.A. Topical antibacterial therapy in the practice of otolaryngologist. *Meditinskiy sovet.* 2019; (8): 10–17. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-8-10-17.
4. Еремеева К.В., Будейкина Л.С. Особенности топической терапии острого среднего отита. *Мед. совет.* 2017; (8): 84–86. [Eremeyeva K.V., Budeikina L.S. Specifics of the local treatment of acute otitis media. *Meditinskiy sovet.* 2017; (8): 84–86. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-84-86.
5. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Гаров Е.В., Гарова Е.Е., Яновский В.В. Новые тенденции в лечении острого неосложнённого среднего отита

у взрослых с позиций доказательной медицины. *Мед. совет.* 2013; (7): 36–40. [Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Ivoylov A.Yu., Garov E.V., Garova E.E., Yanovskiy V.V. New trends in the treatment of uncomplicated acute otitis media in adults: evidence-based approach. *Meditsinskiy sovet.* 2013; (7): 36–40. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2013-7-36-40.

6. Байке Е.В., Уразова О.И. Цитокиновый профиль крови в зависимости от полиморфизма генов цитокинов у больных хроническим гнойным средним отитом. *Бюлл. сибирской мед.* 2018; 17 (1): 24–35. [Bayke E.V., Urazova O.I. The cytokine profile of blood in dependence on polymorphism of cytokine genes in patients with chronic purulent otitis media. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (1): 24–35. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-24-35.

7. Баранова Н.И., Шкурова Н.А., Федин А.В. Особенности микробного пейзажа, активности системы фагоцитоза и профиля ключевых цитокинов у больных с риносинуситами и средними отитами на фоне сахарного диабета 2 типа. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион.* 2020; (2): 5–14. [Baranova N.I., Shкурова N.A., Fedin A.V. Features of the microbial picture, the activity of the phagocytosis system and the profile of key cytokines in patients with rhinosinuses and otitis media caused by the type 2 diabetes. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region.* 2020; (2): 5–14. (In Russ.)] DOI: 10.21685/2072-3032-2020-2-1.

8. Попов Н.Н., Гарюк Г.И., Филатова И.В., Огнивенко Е.В. Клинико-иммунологическая характеристика течения хронического гнойного верхнечелюстного синусита у больных сахарным диабетом. *Международн. мед. ж.* 2007; (1): 103–107. [Popov N.N., Gariuk G.I., Filatova I.V., Ognivenko E.V. Clinical immunological characteristics of the course of purulent maxillary sinusitis in patients with diabetes mellitus. *Mezhdunarodny meditsinskiy zhurnal.* 2007; (1): 103–107. (In Russ.)]

9. Гуров А.В. Особенности антибактериальной терапии острого гнойного синусита и острого гнойного среднего отита. *Мед. совет.* 2018; (6): 78–82. [Gurov A.V. Features of antibacterial therapy of acute purulent sinusitis and acute purulent otitis media. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (6): 78–82. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-6-78-82.

10. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Значение цитокинового профиля в проявлении болевого симптома при риносинусите. *Цитокины и воспаление.* 2015; 14 (4): 29–34. [Stagniyeva I.V., Simbirtsev A.S. Role of cytokine profile in manifestation of pain in rhinosinusitis. *Tsitokiny i vospaleniye.* 2015; 14 (4): 29–34. (In Russ.)]

11. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Шарипова Э.Р. IL-1β в патогенезе и лечении рецидивирующего гнойного риносинусита. *Вестн. оториноларингол.* 2012; (6):

51–52. [Arefieva N.A., Aznabaeva L.F., Sharipova E.R. The role of interleukin 1-beta in pathogenesis and treatment of recurrent suppurative rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii.* 2012; (6): 51–52. (In Russ.)]

12. Шкурова Н.А., Баранова Н.И. Иммунологические аспекты патогенеза риносинуситов и средних отитов у больных на фоне сахарного диабета 2 типа. *Рос. иммунол. ж.* 2014; 8 (3): 641–644. [Shкурова N.A., Baranova N.I. Immunological aspects of the pathogenesis of rhinosinusitis and medium otitis with diabetes mellitus type 2. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2014; 8 (3): 641–644. (In Russ.)]

13. Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека.* СПб.: Фолиант. 2018; 512 с. [Simbirtsev A.S. *Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka.* (Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases.) SPb.: Foliant. 2018; 512 p. (In Russ.)]

14. Начаров П.В., Клячко Л.Л., Янов Ю.К. Цитокины в патогенезе средних отитов. *Цитокины и воспаление.* 2016; 15 (1): 5–11. [Nacharov P.V., Klyachko L.L., Yanov Yu.K. Cytokines in the pathogenesis of otitis media. *Tsitokiny i vospaleniye.* 2016; 15 (1): 5–11. (In Russ.)]

15. Безрукова Е.В., Симбирцев А.С., Кондратьева Е.В., Калашникова О.В. Изучение роли цитокинов в носовом секрете больных различными формами риносинусита. *Цитокины и воспаление.* 2012; 11 (2): 63–67. [Bezrukova E.V., Simbirtsev A.S., Kondratieva E.V., Kalashnikova O.V. The study of the levels of cytokines in nasal secretions of patients with various forms of rhinosinusitis. *Tsitokiny i vospaleniye.* 2012; 11 (2): 63–67. (In Russ.)]

16. Климов А.В., Климов В.В., Шустова В.А., Тазин И.Д. Содержание IL-8, IL-17, IL-22 и IFN-γ в назальном секрете детей с хроническим аденоидитом и рецидивирующим кариесом. *Мед. иммунол.* 2015; 17 (S): 315. [Klimov A.V., Klimov V.V., Shustova V.A., Tazin I.D. Soderzhaniye IL-8, IL-17, IL-22 i IFN-γ v nazal'nom sekrete detey s khronicheskim adenoiditom i retsidiviruyushchim kariyesom. *Meditsinskaya immunologiya.* 2015; 17 (S): 315. (In Russ.)]

17. Хайтов Р.М. *Иммунология: структура и функции иммунной системы.* Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 280 с. [Khaitov R.M. *Immunologiya: struktura i funktsii immunnnoy sistemy.* Uchebnoe posobie. (Immunology: structure and function of the immune system. Tutorial.) M.: GEOTAR-Media. 2013; 280 p. (In Russ.)]

18. Федин А.В., Баранова Н.И. Показатели ключевых цитокинов у больных острым бактериальным риносинуситом. *Международн. науч.-исслед. ж.* 2013; (7-5): 78–79. [Fedin A.V., Baranova N.I. Indicators of key cytokines in patients with acute bacterial rhinosinusitis. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal.* 2013; (7-5): 78–79. (In Russ.)]

Низкомолекулярная форма фактора роста фибробластов-2 — перспективный прогностический маркёр гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка

Екатерина Геннадьевна Михеева¹, Аида Маратовна Аухадиева¹,
Алексей Германович Сабиров², Сергей Васильевич Бойчук^{1*}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Республиканский клинический онкологический диспансер,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Исследовать уровень экспрессии фактора роста фибробластов-2 и его изоформ в гастроинтестинальных стромальных опухолях желудка и оценить его прогностическую значимость.

Методы. В исследование были включены 44 пациента с гастроинтестинальными стромальными опухолями желудка, которым назначали хирургическое или комбинированное лечение таргетным препаратом иматинибом (иматиниба мезилатом). Уровень экспрессии фактора роста фибробластов-2 в опухолях оценивали иммуногистохимическим методом, а также методом иммуноблоттинга с использованием соответствующих моноклональных антител. Проведён статистический анализ клинических и морфологических показателей. Для оценки достоверности различий изучаемых выборок применяли t-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни–Уилкоксона, точный критерий Фишера. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты. У 39 из 44 проанализированных пациентов была проведена оценка экспрессии фактора роста фибробластов-2 в опухолевом материале. Частота его экспрессии у пациентов в нашем наблюдении составила 84,6% (33/39). В 21 (53,8%) из 39 случаев выявлена умеренная или ярковыраженная экспрессия фактора роста фибробластов-2. Во всех без исключения опухолевых образцах, взятых от пациентов с высоким риском (6-я прогностическая группа), отмечен высокий уровень экспрессии низкомолекулярной (18 кДа) формы фактора роста фибробластов-2 ($p=0,039$), что свидетельствовало об активной секреции данного лиганда его сигнального пути опухолевыми клетками. У пациентов с высоким уровнем экспрессии низкомолекулярной изоформы фактора роста фибробластов-2 выявлены более высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 ($p=0,013$) и размер опухоли ($p=0,0017$). Больные гастроинтестинальными стромальными опухолями желудка с гиперэкспрессией низкомолекулярной изоформы фактора роста фибробластов-2 имели более высокий риск рецидивирования, а также больший размер и пролиферативный индекс опухоли по сравнению с пациентами, чья опухоль не экспрессировала данную изоформу. Уровень экспрессии фактора роста фибробластов-2 в образцах опухолей, определяемый иммуногистохимическим методом, повышается после назначения пациентам таргетной терапии иматинибом, что может свидетельствовать о формировании резистентности к данному таргетному препарату и прогрессированию заболевания.

Вывод. Результаты исследования позволяют рассматривать уровень экспрессии фактора роста фибробластов-2 в опухоли как прогностический маркёр и потенциальную таргетную мишень.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), иматиниба мезилат, резистентность, FGF-2.

Для цитирования: Михеева Е.Г., Аухадиева А.М., Сабиров А.Г., Бойчук С.В. Низкомолекулярная форма фактора роста фибробластов-2 — перспективный прогностический маркёр гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 313–321. DOI: 10.17816/KMJ2021-313.

Low-molecular-weight fibroblast growth factor-2 — a viable prognostic factor for gastric gastrointestinal stromal tumors

E.G. Mikheeva¹, A.M. Aukhadieva¹, A.G. Sabirov², S.V. Boichuk¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To examine the expression of fibroblast growth factor-2 and its isoforms in gastrointestinal stromal tumors and assess the prognostic value of this marker.

Methods. The study included 44 patients with gastric gastrointestinal stromal tumors of the stomach who were prescribed surgical or combined treatment with the targeted drug imatinib (imatinib mesylate). Immunohistochemistry (IHC)-staining and immunoblotting with monoclonal antibodies were used to assess the expression of FGF-2. Statistical analysis for differences in clinical and morphological parameters was performed by using Student's, Mann–Whitney–Wilcoxon and Fisher's tests. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Fibroblast growth factor-2 expression was assessed in tumor tissues in 39 out of 44 analyzed patients. The frequency of fibroblast growth factor-2 expression in the observed patients was 84.6% (33/39). The moderate and strong fibroblast growth factor-2 expression was detected in 21 (53.8%) patients with gastric gastrointestinal stromal tumors. High expression of low-molecular weight (18 kDa) fibroblast growth factor-2 isoform was found in all tumor samples from patients with high-risk gastrointestinal stromal tumor (prognostic group 6) ($p=0.039$), which indicated the active secretion of this ligand by its signalling pathway in the cancer cells. Patients with high levels of low-molecular-weight fibroblast growth factor-2 showed a higher level of Ki-67 proliferative activity ($p=0.013$) and tumor size ($p=0.0017$). Patients with increased expression of the low molecular weight isoform of fibroblast growth factor-2 in gastric gastrointestinal stromal tumor had a higher risk of recurrence, as well as larger tumor size and proliferative activity compared with patients without expression of this isoform. The level of fibroblast growth factor-2 expression in tumor samples, determined by immunohistochemistry-staining, increases after initiation of imatinib to based therapy, which may indicate the formation of resistance to this targeted drug and the progression of the disease.

Conclusion. The results of the study suggest that FGF-2 might be an independent prognostic marker of gastric gastrointestinal stromal tumor and a viable therapeutic target.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors (GISTs), imatinib mesylate (IM), resistance, FGF-2.

For citation: Mikheeva E.G., Aukhadieva A.M., Sabirov A.G., Boichuk S.V. Low-molecular-weight fibroblast growth factor-2 — a viable prognostic factor for gastric gastrointestinal stromal tumors. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 313–321. DOI: 10.17816/KMJ2021-313.

Актуальность. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) — наиболее частые мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта, развивающиеся из интерстициальных клеток Кахаля, обладающие пейсмейкерной активностью и задающие ритм сокращений (перистальтики) полых органов желудочно-кишечного тракта. До описания этих опухолей они относились к другой группе вследствие отсутствия необходимых сведений, полученных в дальнейшем благодаря результатам иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования. До получения этих данных эти злокачественные опухоли долгое время относили к группе гладкомышечных опухолей желудочно-кишечного тракта (лейомиомам, лейомиосаркомам или лейомиобластомам), а пациенты с ГИСО получали химиотерапию, эффективность которой была крайне низкой и варьировала от 0 до 27%.

После того как было показано, что основной патогенетический фактор ГИСО — активирующие и взаимоисключающие мутации *c-KIT* или *PDGFRA* [1–3], прогноз в отношении пациентов с ГИСО (в том числе с неоперабельными и метастатическими формами заболевания) радикальным образом поменялся в лучшую сторону.

В настоящее время основным лекарственным препаратом, используемым в качестве препарата первой линии терапии пациентов с ГИСО, служит таргетный препарат иматиниб [иматиниба мезилат (ИМ), гливек], ингибирующий активность вышеуказанных тирозинкиназ [4]. Действительно, назначение таргетной терапии ИМ приводит к выраженному увеличению продолжительности безрецидивного периода у больных с ГИСО и существенно замедляет прогрессирование заболевания, в том числе у пациентов с неоперабельными, метастатическими формами заболевания [5, 6].

Тем не менее, несмотря на впечатляющие клинические результаты таргетной терапии ИМ, более чем у половины пациентов с ГИСО развивается резистентность к данному препарату через 2 года после начала лечения. В настоящее время описано достаточно большое количество молекулярных механизмов, обуславливающих развитие вторичной резистентности ГИСО к ИМ. К ним относятся вторичные мутации *c-KIT* (обычно в экзонах 13 и 17) [7], мутация *BRAF* V600E [8], утрата экспрессии *c-KIT* и активация других видов тирозинкиназ (например, *Fak*, *Axl*, *c-Met*) [9, 10].

В случае развития резистентности к ИМ вследствие вторичных мутаций *c-KIT* пациенту назначают таргетные препараты второй линии (сунитиниб) или третьей линии (регорafenиб) [11–13]. Тем не менее, их назначение не приводит к значимому терапевтическому эффекту (по сравнению с эффектом у этих же пациентов, получавших ранее лечение ИМ) и сопровождается рядом тяжёлых побочных эффектов, а также развитием резистентности. Попытки применения ингибиторов тирозинкиназ нового поколения (нилотиниба, масатиниба, сорафениба, пазопаниба, довитиби и др.) в терапии пациентов с ИМ-резистентными ГИСО оказались малоэффективными и не повлияли существенным образом на характер течения заболевания и его прогноз.

Вышеизложенное свидетельствует о наличии иных молекулярных механизмов формирования вторичной резистентности ГИСО к ИМ. Действительно, результаты проведённых нами ранее исследований продемонстрировали, что одним из альтернативных механизмов развития резистентности ГИСО к ИМ может быть активация сигнального пути фактора роста фибробластов (FGF — от англ. fibroblast growth factor) [14], а его ингибирование приводит к восстановлению чувствительности ГИСО к ИМ как *in vitro*, так и *in vivo* [15]. Далее нами было показано, что основным патогенетическим механизмом активации FGFR-сигнального пути в ИМ-резистентных клеточных линиях ГИСО становится гиперпродукция FGF-2 [16], служащего, как известно, лигандом, активирующим FGFR-сигнальный путь.

Цель. В связи с этим целью настоящего исследования стало обнаружение доказательств активации FGFR-сигнального пути у пациентов с ГИСО на основании оценки уровня экспрессии FGF-2 в опухолевом материале, а также анализ прогностической значимости данного маркера.

Материал и методы исследования. Объект исследования — опухолевый материал паци-

ентов, проходивших хирургическое или комбинированное лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава РТ за период с 2014 по 2020 г.

Диагноз ГИСО у пациентов, включённых в данное исследование, был подтверждён гистологическим и иммуногистохимическим (CD117) методами с использованием моноклональных антител к *c-KIT* (клон A4502, DAKO) в разведении 1:1000. Уровень экспрессии FGF-2 в парафиновых срезах опухолевой ткани определяли на автоматическом иммуногистохимическом BenchMark Ventana GX (Roche) с использованием моноклональных антител к анти-FGF-2 (клон C2, Santa Cruz) в разведении 1:200. Уровень экспрессии данного маркера и внутриклеточное его распределение оценивали по 3-балльной шкале (0 — отсутствие окраски; 1 — слабое мембранное или ядерное окрашивание; 2 — ядерное окрашивание умеренной интенсивности; 3 — яркое ядерное окрашивание).

Анализ уровня экспрессии различных изоформ FGF-2 (18, 20, 22,5 и 34 кДа) проводили методом иммуноблоттинга. Лизаты опухолевых тканей получали с помощью радиоиммунопреципитирующего буфера (RIPA), содержащего ингибиторы протеаз и фосфатаз (Sigma, США) с последующим определением концентрации белка в изучаемых образцах. Для детекции FGF-2 использовали соответствующие моноклональные антитела к FGF-2 (клон G2, sc-365106, Santa Cruz) в разведении 1:200.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы R (Вена, Швейцария). Сравнение качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера, поскольку ожидаемые значения после составления таблиц сопряжённости не превышали 5. Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных данных проведена с помощью критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий между группами данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. При сравнении данных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента. Количественные данные представлены медианой и квартильным размахом. Разницу считали статистически значимой при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Были проанализированы образцы опухолей 44 пациентов с ГИСО: 12 (27,3%) мужчин и 32 (72,7%) женщин, получавших стандартное лечение. Медиана возраста составила 64 года (33–78 лет). У 59,5% пациентов

Таблица 1. Клиническо-морфологическая характеристика пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями

Случай п/п	Возраст, годы	Пол	Локализация опухоли	Размер опухоли, см	Риск рецидива	Гистологический тип	Ki-67, %	FGF-2	Лечение ИМ
1	55	м	желудок	8	нет данных	веретенноклеточный	нет данных	3	+
2	63	ж	яичник (м)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	1	+
3	64	м	большой сальник (м)	3,4	высокий	эпителиоидный	10	1	+
4	65	ж	желудок	7,3	низкий	эпителиоидный	2	1	+
5	61	ж	желудок	7,3	высокий	веретенноклеточный	5	0	–
6	59	м	желудок	22,5	высокий	эпителиоидный	6	0	–
7	60	ж	желудок	2	низкий	веретенноклеточный	5	0	–
8	59	ж	желудок	17	высокий	смешанный	10	0	–
9	74	м	желудок	5	высокий	эпителиоидный	3	0	–
10	67	ж	желудок	5	высокий	эпителиоидный	10	1	–
11	53	ж	желудок	3	низкий	смешанный	12	2	–
12	67	ж	желудок	12,3	высокий	смешанный	4	1	–
13	69	ж	желудок	1,5	низкий	эпителиоидный	7	2	–
14	69	ж	желудок	1,5	низкий	веретенноклеточный	3	2	–
15	65	ж	желудок	0,8	низкий	смешанный	4	1	–
16	56	ж	желудок	3	низкий	веретенноклеточный	4	2	–
17	57	ж	желудок	4,4	низкий	веретенноклеточный	7	3	–
18	61	ж	желудок	13	высокий	веретенноклеточный	4	1	–
19	65	ж	желудок	1,5	низкий	смешанный	4	нет данных	–
20	54	м	желудок	6	высокий	эпителиоидный	13	нет данных	–
21	60	м	желудок	4	низкий	эпителиоидный	2	0	–
22	53	ж	желудок	7	низкий	веретенноклеточный	7	3	–
23	69	ж	желудок	3,4	низкий	веретенноклеточный	2–3	3	–
24	68	ж	желудок	3,3	низкий	веретенноклеточный	6–7	нет данных	–
25	71	ж	желудок	5,5	высокий	веретенноклеточный	5–6	1	–
26	72	ж	желудок с mts	10	высокий	смешанный	25–30	3	–
27	78	м	желудок	14,6	промежуточный	веретенноклеточный	8–10	нет данных	–
28	64	ж	желудок	2,8	промежуточный	веретенноклеточный	4–5	2	–
29	50	ж	желудок	3,3	низкий	веретенноклеточный	1–2	1	–
30	58	ж	желудок	3,3	низкий	веретенноклеточный	4	3	–
32	70	ж	желудок	4,25	низкий	веретенноклеточный	3	1	–
31	73	м	желудок	11	высокий	веретенноклеточный	10–12	3	–
33	71	м	желудок	5,5	высокий	веретенноклеточный	5	3	–
34	56	м	желудок	2,25	низкий	веретенноклеточный	3	2	–
35	45	ж	желудок	5,3	высокий	веретенноклеточный	до 10	3	–

36	69	ж	желудок с mts	9	высокий	веретенноклеточный	12–14	3	–
37	47	ж	желудок	3	низкий	веретенноклеточный	4–5	2	–
38	63	ж	желудок	6	промежуточный	эпителиоидный	5–6	1	–
39	63	ж	желудок (рецидив) с mts	10	высокий	смешанный	нет данных	2	+
40	73	ж	желудок	4,3	высокий	веретенноклеточный	менее 5	3	–
41	65	м	желудок	5,6	низкий	нет данных	1–2	нет данных	–
42	33	ж	желудок (рецидив)	3,5	высокий	эпителиоидный	5	2	+
43	68	ж	желудок	5,9	высокий	веретенноклеточный	нет данных	3	–
44	41	м	желудок	9,3	высокий	веретенноклеточный	5–6	3	–

Примечание: FGF — фактор роста фибробластов; ИМ — иматиниб; м — мужской; ж — женский; mts — метастазы.

с ГИСО желудка был веретенноклеточный тип опухоли.

Основные клиничко-морфологические характеристики пациентов с ГИСО представлены в табл. 1.

Оценка уровня экспрессии FGF-2 иммуногистохимическим (ИГХ) методом была выполнена у 39 пациентов с ГИСО желудка. Микроскопическая картина при оценке степени экспрессии FGF-2 представлена на рис. 1.

Пациенты с умеренным/высоким (группы 2 и 3) и негативным/слабоположительным (группы 0 и 1) уровнем экспрессии FGF-2 были сопоставимы друг с другом по возрасту и полу (табл. 2). Не было обнаружено статистически значимой разницы между маркерами, традиционно используемыми при оценке групп риска заболевания (размер опухоли, пролиферативный индекс и др.), в группах с умеренным/высоким (группы 2 и 3) и негативным/слабоположительным (группы 0 и 1) уровнем экспрессии FGF-2 по результатам ИГХ (см. табл. 2).

Учитывая тот факт, что ИГХ-окрашивание не позволяет проводить анализ уровней экспрессии различных изоформ FGF-2, в последующем нами был выполнен анализ экспрессии в опухолях всех четырех известных изоформ данного лиганда. Было проанализировано 24 образца опухолей, полученных от пациентов с ГИСО с различными группами риска рецидивирования. Из них количество пациентов с низким риском рецидивирования ГИСО составляло 11, остальные пациенты (n=13) были с высоким риском рецидивирования.

Результаты иммуноблоттинга, представленные на рис. 2, показывают, что высокий уровень экспрессии низкомолекулярной (18 кДа) формы данного лиганда отмечен во всех без исключения образцах ГИСО, относящихся к 6-й

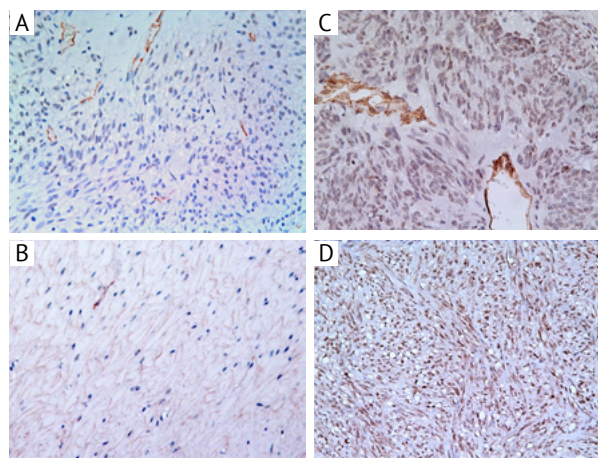


Рис. 1. Экспрессия фактора роста фибробластов-2 в гастроинтестинальных стромальных опухолях (иммуногистохимическое окрашивание): негативная реакция (A); мембранная реакция (B); ядерная реакция умеренной интенсивности (C); яркая ядерная реакция (D)

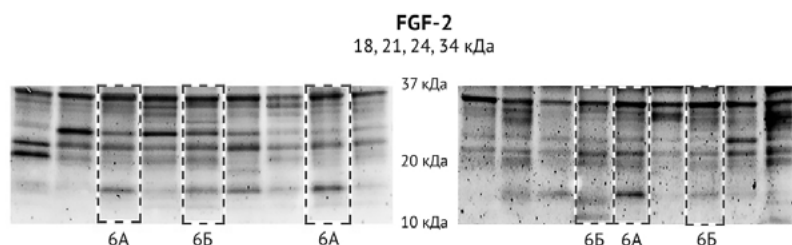
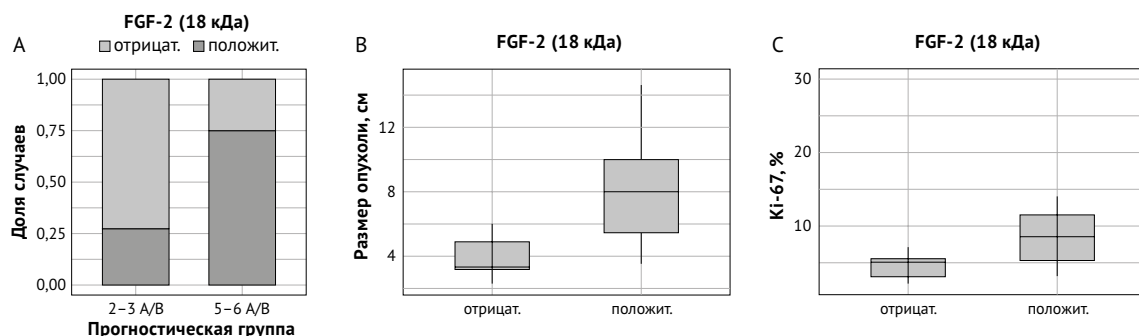
группе риска, в то время как уровень экспрессии остальных изоформ (22, 22,5 и 34 кДа) не различался существенным образом между исследуемыми группами пациентов.

Также обнаружено, что уровень экспрессии низкомолекулярной формы FGF-2 в опухоли был достоверно выше у больных с высоким индексом пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани (рис. 3, C) и большим с размером опухоли (рис. 3, B). Важно отметить, что риск рецидивирования также был выше в группе с высоким уровнем экспрессии данной изоформы FGF-2 в опухоли (рис. 3, A) [максимальная экспрессия была отмечена у пациентов 5-й и 6-й прогностических групп (высокий риск рецидива)], что может иметь большое прогностическое значение.

Обсуждение. В настоящее время для оценки прогноза ГИСО используют несколько клиничко-морфологических критериев, среди которых

Таблица 2. Зависимость между уровнем экспрессии фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) в опухоли и клинко-морфологическими характеристиками гастроинтестинальных стромальных опухолей

Показатель	Пациенты с умеренным/высоким (группы 2 и 3) уровнем экспрессии FGF-2 (n=22)	Пациенты с негативным/слабоположительным (группы 0 и 1) уровнем экспрессии FGF-2 (n=17)	p
Возраст (медиана, Q ₁ –Q ₃), годы	60,5 (53,5–69)	63 (60–67)	0,419
Пол (n): мужской женский	5 17	4 13	1
Размер опухоли (медиана, Q ₁ –Q ₃), см	4,35 (3,0–7,75)	5,25 (3,85–8,55)	0,315
Пролиферативный индекс Ki-67 (медиана, Q ₁ –Q ₃), %	5,0 (4,5–8,5)	4,5 (3,0–6,0)	0,12
Риск рецидива (n): высокий промежуточный низкий	10 1 10	9 1 6	0,866

**Рис. 2.** Уровень экспрессии изоформ фактора роста фибробластов (FGF-2) (18, 22, 22,5 и 34 кДа) в гастроинтестинальных стромальных опухолях желудка, определяемый методом иммуноблоттинга. Образцы опухолей с высоким риском рецидивирования (группа риска 6) выделены пунктирной линией**Рис. 3.** А — уровень низкомолекулярной (18 кДа) изоформы фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) у пациентов 5-й и 6-й прогностических групп (высокий риск рецидива) и пациентов 2-й и 3-й прогностических групп (низкий риск рецидива), $p=0,039$ (точный критерий Фишера). В, С — сравнение размеров ($p=0,002$, критерий Манна-Уитни) и индекса пролиферативной активности ($p=0,013$, критерий Манна-Уитни) в группах пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями желудка, положительных и отрицательных по низкомолекулярной (18 кДа) изоформе FGF-2, согласно результатам иммуноблоттинга. Данные представлены медианой и квартильным размахом

одними из основных служат размеры опухоли и её митотический индекс. Помимо этого, локализация опухоли и её гистологический тип (эпителиодный, веретенноклеточный, смешанный) также имеют определённую прогностическую значимость. Несмотря на достигнутый в настоящее время консенсус по вопросу оценки групп риска ГИСО и классификации, предло-

женные С.Д. Fletcher и соавт. [17] и Институтом патологии вооружённых сил США [18], очевидно, что описанные выше критерии далеко не всегда хорошо коррелируют друг с другом и в ряде случаев могут быть использованы как независимые критерии для оценки группы риска ГИСО. Безусловно, этот факт является отражением многообразия существующих

молекулярных механизмов патогенеза ГИСО, но в то же время создаёт определённые трудности при оценке прогноза заболевания, отличающегося порой своей непредсказуемостью.

В свою очередь молекулярно-генетические особенности ГИСО могут быть одним из основных факторов, определяющих чувствительность ГИСО к проводимой таргетной терапии ИМ, а развитие вторичных мутаций рецепторных тирозинкиназ *c-KIT/PDGFR* традиционно считают основным механизмом развивающейся в них резистентности к вышеуказанному таргетному препарату. Тем не менее, низкая эффективность таргетных препаратов второй (сунитиниб) и третьей (регорафениб) линий терапии свидетельствует о наличии альтернативных (то есть не связанных с вторичными мутациями вышеуказанных генов тирозинкиназ) молекулярных механизмов вторичной резистентности ГИСО к ИМ [7, 11, 12]. По этой причине исследования, направленные на идентификацию новых эффективных прогностических маркёров ГИСО, а также их резистентности к ИМ представляются нам актуальными как с научной, так и с практической точек зрения.

Полученные нами результаты указывают на признаки аутокринной активации FGFR-сигнального пути в первичных ГИСО, о чём свидетельствует повышенный уровень экспрессии FGF-2 у большинства первичных ГИСО желудка (84,6% — 33/39). Учитывая общеизвестную роль FGFR-сигнального пути в поддержании высокого пролиферативного потенциала клеток и их жизнеспособности, данный фактор может быть одним из механизмов прогрессирования заболевания.

Тем не менее, результаты ИГХ-исследования опухолей желудка не выявили различий по размерам опухоли ($p=0,3145$), её пролиферативному индексу ($p=0,1203$) и группе риска заболевания ($p=0,8657$) между группами с высоким и низким уровнями экспрессии FGF-2 в опухоли.

Учитывая тот факт, что ИГХ-окрашивание не позволяет проводить анализ уровней экспрессии отдельных изоформ FGF-2, отличающихся друг от друга не только по молекулярному весу, но и по механизму действия, следующим этапом исследования стало определение уровней экспрессии всех четырёх известных изоформ FGF-2 в ГИСО желудка. Методом иммуноблоттинга было показано, что во всех (без исключения) случаях ГИСО желудка с высоким риском рецидивирования (группы риска 5 и 6) экспрессируется низкомолеку-

лярная (18 кДа) изоформа FGF-2 (см. рис. 3, А), также характерная для опухолей большего размера (см. рис. 3, В) и пролиферативного индекса (см. рис. 3, С).

Известно, что у человека показано наличие четырёх изоформ FGF-2 — одной с низкой молекулярной массой (18 кДа) и трёх с высокой молекулярной массой (22, 22,5 и 34 кДа), отличающихся друг от друга не только своей молекулярной массой, но и внутриклеточной локализацией и молекулярными механизмами своего действия [19]. Низкомолекулярная изоформа является цитоплазматической и функционирует аутокринным способом, связываясь на клеточной поверхности с одним из четырёх разновидностей FGF-рецепторов в комплексе с гепаринсульфат-протеогликанами, что приводит к активации нижележащих сигнальных путей, регулирующих пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток [20]. В то же время, высокомолекулярные изоформы FGF-2 являются исключительно ядерными и проявляют активность посредством интракринного механизма, связываясь со специфическими внутриклеточными рецепторами. Это свидетельствует о том, что активность высокомолекулярных изоформ FGF-2 не зависит от их связывания с FGFR [21].

Таким образом, обнаруженный нами факт гиперэкспрессии низкомолекулярной формы FGF-2 в ГИСО желудка у пациентов с высоким риском рецидивирования раскрывает молекулярные механизмы прогрессирования заболевания, указывая на активную секрецию FGF-2 опухолевыми клетками, и позволяет рассматривать данную изоформу FGF-2 в качестве перспективного прогностического маркёра.

Представленные данные согласуются с результатами исследований, полученными нами ранее, свидетельствовавшими об ИМ-индуцированной активации FGFR-сигнального пути в клеточных линиях ГИСО, осуществляемой посредством активной секреции опухолевыми клетками FGF-2, служащего лигандом FGFR1 и FGFR2 [14, 16]. Действительно, присутствие нейтрализующих анти-FGF-2-антител в клеточных культурах ГИСО полностью отменяет эффект таргетного препарата ИМ и индуцирует их апоптоз [16]. Это в свою очередь свидетельствует о потенциальной перспективности применения ингибиторов FGFR-сигнального пути для усиления эффекта таргетного препарата ИМ и ресенсилизации ГИСО к ИМ на фоне уже развившейся резистентности к препарату первой линии терапии. Правомочность данного положения подтверждается результатами исследований нашей [15] и других научных групп [22, 23].

Таким образом, результаты проведённых исследований дополняют современные представления о механизмах развития вторичной резистентности ГИСО к таргетному препарату ИМ, обусловленной активацией альтернативных тирозинкиназа-опосредованных сигнальных путей в условиях отсутствия вторичных мутаций *c-KIT* и *PDGFRA*.

ВЫВОД

Оценку уровня экспрессии низкомолекулярной формы фактора роста фибробластов-2 в гастроинтестинальных стромальных опухолях можно рассматривать в качестве перспективного прогностического маркера высокого риска рецидивирования гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка и развития её резистентности к иматинибу на фоне проводимой таргетной терапии. Это в свою очередь создаёт предпосылки для расширения спектра таргетных препаратов и внедрения ингибиторов сигнального пути фактора роста фибробластов в схемы комбинированной таргетной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Участие авторов. Е.Г.М. — проведение иммуногистохимических исследований, иммуноблоттинга, систематизация характеристик пациентов с ГИСО желудка; А.М.А. — статистическая обработка полученных результатов; А.Г.С. — получение и характеристика опухолевого материала; С.В.Б. — руководитель работы, дизайн исследований, написание статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №20-015-00034).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Muhammad Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y., Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998; 279: 577–580. DOI: 10.1126/science.279.5350.577.
2. Rubin B.P., Singer S., Tsao C., Duensing A., Lux M.L., Ruiz R., Hibbard M.K., Chen C.J., Xiao S., Tuveson D.A., Demetri G.D., Fletcher C.D., Fletcher J.A. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 2001; 61: 8118–8121.
3. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A., McGreevey L., Chen C.-J., Joseph N., Singer S., Griffith D.J., Haley A., Town A., Demetri G.D., Fletcher C.D., Fletcher J.A. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003; 299: 708–710. DOI: 10.1126/science.1079666.
4. Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M., Andersson L.C., Tervahartiala P., Tuveson D., Silberman S., Capdeville R., Dimitrijevic S., Druker B., Demetri G.D. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N. Engl. J. Med*. 2001; 344: 1052–1056. DOI: 10.1056/NEJM200104053441404.
5. Demetri G.D., Mehren von M., Blanke C.D., Van den Abbeele A.D., Eisenberg B., Roberts P.J., Heinrich M.C., Tuveson D.A., Singer S., Janicek M., Fletcher J.A., Silverman S.G., Silberman S.L., Capdeville R., Kiese B., Peng B., Dimitrijevic S., Druker B.J., Corless C., Fletcher C.D., Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med*. 2002; 347: 472–480. DOI: 10.1056/NEJMoa020461.
6. Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J., LeCesne A., Reichardt P., Blay J.-Y., Issels R., van Oosterom A., Hogendoorn P.C., Van Glabbeke M., Bertulli R., Judson I. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: Randomized trial. *Lancet*. 2004; 364: 1127–1132. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17098-0.
7. Gramza A.W., Christopher L.C., Michael C.H. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res*. 2009; 15 (24): 7510–7518. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0190.
8. Agaram N.P., Wong G.C., Guo T., Maki R.G., Singer S., Dematteo R.P., Besmer P., Antonescu C.R. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008; 47: 853–859. DOI: 10.1002/gcc.20589.
9. Sakurama K., Noma K., Takaoka M., Tomono Y., Watanabe N., Hatakeyama S., Ohmori O., Hirota S., Motoki T., Shirakawa Y., Yamatsuji T., Haisa M., Matsuoka J., Tanaka N., Naomoto Y. Inhibition of focal adhesion kinase as a potential therapeutic strategy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Mol. Cancer Ther*. 2009; 8: 127–134. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0884.
10. Mahadevan D., Cooke L., Riley C., Swart R., Simons B., Della Croce K., Wisner L., Iorio M., Shakalya K., Garewal H., Nagle R., Bearss D. A novel tyrosine kinase switch is a mechanism of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene*. 2007; 26: 3909–3919. DOI: 10.1038/sj.onc.1210173.
11. Rock E.P., Goodman V., Jiang J.X., Mahjoob K., Verbois S.L., Morse D., Dagher R., Justice R., Pazdur R. Food and Drug Administration drug approval summary: sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2007; 12: 107–113. DOI: 10.1634/theoncologist.12-1-107.
12. Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.-K., Blay J.-Y., Rutkowski P., Gelderblom H., Hohenberger P., Leahy M., von Mehren M., Joensuu H., Badalamenti G., Blackstein M., Le Cesne A., Schöffski P., Maki R.G., Bauer S., Nguyen B.B., Xu J., Nishida T., Chung J., Kappeler C., Kuss I., Laurent D., Casali P.G.; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 295–302. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
13. Boichuk S., Rausch J., Duensing A. New developments in management of gastrointestinal stromal tumors: regorafenib, the new player in the team. *Gastrointest. Cancer: Targets and Therapy*. 2014; 4: 1–10. DOI: 10.2147/GICTT.S20679.
14. Boichuk S., Galebikova A., Dunaev P., Valeeva E., Shagimardanova E., Gusev O., Khaiboullina S. A novel

receptor tyrosine kinase switch promotes gastrointestinal stromal tumor drug resistance. *Molecules*. 2017; 22 (12): E2152. DOI: 10.3390/molecules22122152.

15. Boichuk S.V., Galembikova A., Dunaev P., Mikhcheeva E., Valeeva E., Novikova M., Khromova N., Kopnin P. Targeting of FGF-Signaling re-sensitizes Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) to Imatinib *in vitro* and *in vivo*. *Molecules*. 2018; 23: 2643. DOI: 10.3390/molecules23102643.

16. Boichuk S., Galembikova A., Mikhcheeva E., Bikinieva F., Aukhadieva A., Dunaev P., Khalikov D., Petrov S., Kurtasanov R., Valeeva E., Kireev I., Dugina V., Lushnikova A., Novikova M., Kopnin P. Inhibition of FGF2-mediated signaling in GIST — promising approach for overcoming resistance to Imatinib. *Cancers*. 2020; 12 (6): 1674. DOI: 10.3390/cancers12061674.

17. Fletcher C.D., Berman J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B.J., Miettinen M., O'Leary T.J., Remotti H., Rubin B.P., Shmookler B., Sobin L.H., Weiss S.W. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Int. J. Surg. Pathol.* 2002; 2: 81–89. DOI: 10.1053/hupa.2002.123545.

18. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 2: 70–83. DOI: 10.1053/j.semdp.2006.09.001.

19. Akl M., Nagpal P., Ayoub N.M., Tai B., Prabhu S.A., Capac C.M., Gliksman M., Goy A., Suh K.S. Molecular and clinical significance of fibroblast growth factor 2 (FGF2/bFGF) in malignancies of solid and hematological cancers for personalized therapies. *Oncotarget*. 2016; 7 (28): 44 735–44 762. DOI: 10.18632/oncotarget.8203.

20. Ibrahimi O.A., Zhang F., Hrstka S.C., Mohammadi M., Linhardt R.J. Kinetic model for FGF, FGFR, and proteoglycan signal transduction complex assembly. *Biochemistry*. 2004; 43: 4724–4730. DOI: 10.1021/bi0352320.

21. Yu P.J., Ferrari G., Galloway A.C., Mignatti P., Pin-tucci G. Basic fibroblast growth factor (FGF-2): the high molecular weight forms come of age. *J. Cell Biochem.* 2007; 100: 1100–1108. DOI: 10.1002/jcb.21116.

22. Li F., Huynh H., Li X., Ruddy D.A., Wang Y., Ong R., Chow P., Qiu S., Tam A., Rakiec D.P., Schlegel R., Monahan J., Huang A. FGFR-mediated reactivation of MAPK signaling attenuates antitumor effects of imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Discov.* 2015; 5: 438–451. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0763.

23. Javidi-Sharifi N., Traer E., Martinez J., Gupta A., Taguchi T., Dunlap J., Heinrich M.C., Corless C.L., Rubin B.P., Druker B.J., Tyner J.W. Crosstalk between KIT and FGFR3 promotes gastrointestinal stromal tumor cell growth and drug resistance. *Cancer Res.* 2014; 75: 880–891. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0573.

Динамика клинических и иммунологических показателей при комплексном лечении эндопародонтальных поражений, включающем лазерную терапию

Светлана Львовна Блашкова*, Елена Валерьевна Крикун,
Ильшат Ганиевич Мустафин, Илдария Хайрулловна Валеева,
Юлия Валерьевна Блашкова

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Определить динамику клинических изменений и показателей местного иммунитета при включении диодного лазера в лечение эндопародонтальных поражений.

Методы. Проспективное исследование 110 пациентов обоих полов в возрасте 25–55 лет с эндопародонтальными поражениями, методом рандомизации разделённых на две группы — основную ($n=54$), пациентам которой к стандартному протоколу, включающему эндодонтическое и пародонтальное лечение, была добавлена обработка корневых каналов и пародонтальных карманов диодным лазером, и контрольную ($n=56$), пациентам которой проводили только стандартное лечение. В ходе исследования определяли индекс гигиены Грина–Вермиллиона и пародонтальный индекс Рассела, а также уровень иммуноглобулина А, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-10 в смешанной слюне пациентов. При описании количественных данных указывали значения медианы, нижнего и верхнего квартилей. Графическое представление таких переменных выполнено с помощью ящичных диаграмм. Для сравнения независимых совокупностей количественных данных применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты. Результаты исследования показали снижение медианы показателей индекса гигиены с 2,9 до 1,0 ($p < 0,001$) в основной группе и с 2,9 до 1,6 ($p < 0,001$) в контрольной. Медиана показателей пародонтального индекса Рассела снизилась с 3,38 до 1,3 ($p < 0,001$) в основной группе и с 3,95 до 2,0 ($p < 0,001$) в контрольной. Медиана содержания иммуноглобулина А снизилась с 5,25 до 3,13 мг/л ($p < 0,001$) в основной группе и с 5,23 до 4,21 мг/л ($p < 0,001$) в контрольной. Уровень фактора некроза опухоли α с 16,65 пкг/мл в основной группе и 18,28 пкг/мл в контрольной снизился до 3,96 и 8,44 пкг/мл ($p < 0,001$) соответственно. Медиана показателя интерлейкина-10 выросла с 0,83 до 2,94 пкг/мл ($p < 0,001$) в основной группе и с 1,29 до 2,13 пкг/мл ($p < 0,001$) в контрольной.

Вывод. Применение диодного лазера в лечении эндопародонтальных поражений положительно влияет на динамику клинических и иммунологических показателей, о чём свидетельствует статистически значимое снижение клинических индексов, а также нормализация содержания иммуноглобулина А и цитокинов в смешанной слюне.

Ключевые слова: эндодонтическое лечение, пародонтит, диодный лазер, местный иммунитет, цитокины.

Для цитирования: Блашкова С.Л., Крикун Е.В., Мустафин И.Г., Валеева И.Х., Блашкова Ю.В. Динамика клинических и иммунологических показателей при комплексном лечении эндопародонтальных поражений, включающем лазерную терапию. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 322–328. DOI: 10.17816/KMJ2021-322.

Dynamics of clinical and immunological parameters in the integrated management of endo-periodontal lesions, including laser therapy

S.L. Blashkova, E.V. Krikun, I.G. Mustafin, I.Kh. Valeeva, Ju.V. Blashkova
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To determine the dynamics of clinical changes and indicators of local immunity in integrating the diode laser into the treatment of the endo-periodontal lesion.

Methods. We performed a prospective study of 110 patients of both sexes aged 25–55 years with endo-periodontal lesions. The patients were randomized into two groups — the main group (n=54), whose received root canal treatment and periodontal pockets with a diode laser in addition to standard therapy, which included endodontic and periodontal treatment, and control group (n=56), whose patients received only standard treatment. The Green–Vermillion oral hygiene index and Russell's periodontal index, as well as the levels of immunoglobulin (Ig) A, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and cytokine interleukin-10 (IL-10) in the mixed saliva of patients, were determined during the study. Quantitative data were described using median, lower and upper quartiles. These data were visualized using boxplots. The Mann–Whitney U test was used to compare differences between an independent set of quantitative data. Differences were considered significant at a confidence level of $p < 0.05$.

Results. The median oral hygiene index decreased from 2.9 to 1.0 ($p < 0.001$) in the main group and from 2.9 to 1.6 ($p < 0.001$) in the control group. The median Russell's periodontal index decreased from 3.38 to 1.3 ($p < 0.001$) in the main group and from 3.95 to 2.0 ($p < 0.001$) in the control group. The median immunoglobulin A content decreased from 5.25 to 3.13 mg/L ($p < 0.001$) in the main group and from 5.23 to 4.21 mg/L ($p < 0.001$) in the control group. The tumor necrosis factor-alpha level decreased from 16.65 pg/ml in the main group and 18.28 pg/ml in the control group to 3.96 and 8.44 pg/ml ($p < 0.001$), respectively. The median cytokine interleukin-10 levels increased from 0.83 to 2.94 pg/ml ($p < 0.001$) in the main group and from 1.29 to 2.13 pg/ml ($p < 0.001$) in the control group.

Conclusion. The use of a diode laser in the treatment of endo-periodontal lesions has a positive effect on the dynamics of clinical and immunological parameters, as evidenced by a statistically significant decrease in clinical indices, as well as the normalization of the immunoglobulin A and cytokine levels in mixed saliva.

Keywords: endodontic treatment, periodontitis, diode laser, local immunity, cytokines.

For citation: Blashkova S.L., Krikun E.V., Mustafin I.G., Valeeva I.Kh., Blashkova Ju.V. Dynamics of clinical and immunological parameters in the integrated management of endo-periodontal lesions, including laser therapy. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 322–328. DOI: 10.17816/KMJ2021-322.

Актуальность. Изучение воспалительных заболеваний пародонта занимает одно из ведущих мест в общем ряду важнейших стоматологических заболеваний. Несмотря на успехи теоретической и практической стоматологии, частота возникновения воспалительных заболеваний пародонта растёт, а возрастной порог заболеваемости воспалительными процессами в тканях пародонта имеет тенденцию к снижению. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 95% взрослого и 80% детского населения планеты имеют признаки пародонтопатий. Одной из актуальных проблем в современной стоматологии остаётся изучение сочетанных поражений пародонта и эндодонта [1–3].

В настоящее время сочетанные эндопародонтальные поражения (ЭПП) представляют собой самые сложные клинические случаи с наихудшим прогнозом. Чаще всего врачи, сталкиваясь с подобной проблемой, рекомендуют удалить поражённые зубы, но при правильной диагностике и назначении комплексного лечения можно существенно улучшить прогноз [3,4].

В основе ЭПП лежит продуктивное воспаление, поэтому большой интерес представляет изучение иммунологических показателей тканей, окружающих патологический очаг. Воспа-

лительные процессы в периапикальных тканях становятся источником ауто- и гетеросенсибилизации организма, снижают иммунную резистентность. В настоящее время большинство исследователей признают участие иммунного звена в патогенезе ЭПП [4–7]. По данным литературы, показатели местного иммунитета полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и эндодонта используют как для подтверждения эффективности проведённого лечения, так и для определения прогноза репаративных процессов [8,9].

Иммунный ответ на пародонтопатогенные бактерии приводит к выделению воспалительных медиаторов и цитокинов — низкомолекулярных гликопротеинов, действующих в пиколярных концентрациях, осуществляющих регуляцию взаимодействий, активацию звеньев системы иммунитета [7–10]. Цитокины представляют собой молекулы, которые обладают способностью влиять на многие компоненты иммунного и воспалительного ответа [10,11].

Клинической эффективности лазерной терапии в стоматологии посвящено много исследований в разных странах. По итогам проведённых исследований доказан биостимулирующий эффект лазера — влияние на воспалительные, иммунные, пролиферативные процес-

сы, протекающие в тканях пародонта [12–19]. В ходе анализа литературы по данной теме было выяснено, что диодный лазер имеет существенные клинические перспективы, и изучение проблемы его применения в комплексном лечении ЭПП остаётся актуальным [15–19].

Цель нашего исследования — определить динамику клинических изменений и показателей местного иммунитета при применении диодного лазера в лечении ЭПП.

Материал и методы исследования. Рандомизированное контролируемое исследование, проводимое на базе ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол №6 от 28.06.2016). Всего в исследовании принимали участие 110 пациентов (40 мужчин и 70 женщин) с ЭПП (первично эндодонтические/вторично пародонтальные по классификации Simon–Glik, 1972). Различия сравниваемых групп по полу не имели статистической значимости ($p=0,198$).

Пациенты с ЭПП простой рандомизацией были разделены на две группы. Критерии включения — возраст 25–55 лет, отсутствиеотягощённой соматической патологии (такой, как инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, туберкулёз, свежие инфаркты и инсульты, онкология). В основной группе 54 пациентам к стандартному лечению ЭПП, включающему профессиональную гигиену полости рта, эндодонтическое лечение, пародонтологическое лечение, были добавлены обработка корневых каналов диодным лазером и лазерный кюретаж пародонтальных карманов. В контрольной группе 56 пациентам проводили только стандартное лечение (профессиональную гигиену полости рта, эндодонтическое лечение, кюретаж).

До лечения у всех пациентов с ЭПП проводили клинические и иммунологические исследования. Через 10 дней, 1, 3 и 6 мес после проведённого лечения были проанализированы клинические результаты, через 3 и 6 мес — иммунологические.

Протокол лечения. В первое посещение после получения информированного согласия всех пациентов обучали гигиене полости рта с подбором средств индивидуальной гигиены. После этого всем пациентам проводили профессиональную гигиену полости рта. В следующее посещение осуществляли эндодонтическое лечение, включающее инструментацию корневых каналов системами Reciproc, Mtwo (VDW) до размера апекса min 30–40 по ISO¹, ирига-

цию корневых каналов растворами 3% натрия гипохлорита и 17% этилендиаминтетрауксусной кислоты с пассивным ультразвуковым излучением при помощи прибора Ultra VDW (Германия).

Пациентам опытной группы проводили де-контаминацию лазерным излучением при помощи стоматологического диодного лазера высокой интенсивности Dr. Smile (Италия) с длиной волны 980 нм, при средней мощности процедуры 1,25 Вт, пиковой — 2,5 Вт, в импульсном режиме. Канал облучали лазером, не доходя до апекса на 1 мм, по 5 с на канал трехкратно, с промыванием растворами натрия гипохлорита и этилендиаминтетрауксусной кислоты. Пациентам контрольной группы эту процедуру не проводили. Завершающий этап — obturация корневого канала гуттаперчей с силером на основе эпоксидных смол.

В следующее посещение (через 3–7 дней) пациентам основной группы осуществляли лазерный кюретаж пародонтальных карманов диодным лазером. Средняя мощность процедуры составляла 0,75 Вт, пиковая — 2,5 Вт, режим импульсный. Экспозиция была 30 с на один карман, трехкратно, с промыванием 3% раствором водорода пероксида. Повязки не накладывали. Пациентам контрольной группы кюретаж пародонтальных карманов проводили при помощи кюрет Грейси с наложением антисептических повязок (2% хлоргексидин в сочетании с метронидазолом).

Нами были изучены результаты эффективности лечения ЭПП с включением в комплексную терапию обработки диодным лазером корневых каналов и пародонтальных карманов. При клиническом обследовании пациентов было проведено определение гигиенического состояния полости рта при помощи индекса гигиены по Грину–Вермильону (ОHI-S — от англ. oral hygiene index-simplified), пародонтального индекса по Расселу (PI — от англ. parodontal index). Определение состояния местного иммунитета по показателям иммуноглобулина А (IgA) и цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин-10 (ИЛ-10) в смешанной слюне. В работе, проведённой методом твердофазного иммуноферментного анализа, использован набор реагентов Новосибирской компании ЗАО «Вектор-Бест».

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами

¹ISO (от англ. International Organization for Standardization) — Международная организация по стандартизации.

Таблица 1. Динамика содержания фактора некроза опухоли α в слюне пациентов с эндодонтогенными поражениями в зависимости от метода лечения (пкг/мл)

Этап наблюдения		Метод лечения				p
		Стандартное лечение + диодный лазер		Стандартное лечение		
				Me	Q ₁ –Q ₃	
1. До лечения		16,65	11,96–24,54	18,28	11,33–25,26	0,56
2. Через 3 мес		12,59	9,84–18,64	15,05	10,02–20,11	0,27
3. Через 6 мес		3,96	2,41–5,21	8,44	5,16–10,49	0,0005*
p _{1–2–3}	0,0006*	0,0007*				
p _{1–2}	0,012*	0,003*				
p _{2–3}	0,0004*	0,0005*				

Примечание: *различия между показателями статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика содержания интерлейкина-10 в слюне пациентов с эндодонтогенными поражениями в зависимости от метода лечения (пкг/мл)

Этап наблюдения		Метод лечения				p
		Стандартное лечение + диодный лазер		Стандартное лечение		
				Me	Q ₁ –Q ₃	
1. До лечения		0,83	0,63–1,28	1,29	0,74–1,41	0,012*
2. Через 3 мес		1,36	0,95–2,06	1,79	1,16–2,04	0,111
3. Через 6 мес		2,94	2,14–4,15	2,13	1,89–2,51	0,0006*
p _{1–2–3}	0,0004*	0,0004*				
p _{1–2}	0,0004*	0,0005*				
p _{2–3}	0,0002*	0,0003*				

Примечание: *различия между показателями статистически значимы ($p < 0,05$).

проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. При описании количественных данных указывали значения медианы, нижнего и верхнего квартилей. Графическое представление таких переменных выполняли с помощью ящичных диаграмм. Для сравнения независимых совокупностей количественных данных использовали U-критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. Мы сопоставили показатели иммунологического статуса полости рта пациентов с ЭПП на фоне проводимой коррекции основного заболевания в зависимости от выбранного метода лечения — с применением диодного лазера (основная группа) или стандартной методики (контрольная группа). При оценке изменений содержания ФНО α в слюне в сравниваемых группах были получены следующие данные (табл. 1).

Согласно результатам проведённого сравнения, в обеих группах отмечена статистически значимая отрицательная динамика содержания ФНО α в слюне пациентов с ЭПП ($p < 0,001$). При этом как при использовании диодного лазера, так и при стандартном лечении снижение было

существенным и через 3 мес от начала наблюдения ($p=0,012$ и $p=0,003$ соответственно), и через 6 мес ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Вместе с тем, снижение содержания ФНО α в слюне у пациентов, пролеченных с использованием диодного лазера, было выражено сильнее, чем при стандартном протоколе: медианы показателей снижались с 16,65 до 3,96 пкг/мл и с 18,28 до 8,44 пкг/мл соответственно ($p=0,0003$). Благодаря этому достигнутые через 6 мес значения уровня ФНО α в основной группе были статистически значимо ниже ($p=0,0008$), чем в контрольной группе.

Далее было проведено сравнение динамики содержания ИЛ-10 в слюне пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения (табл. 2).

Проведённый анализ показал, что в обеих группах пациентов с ЭПП произошло статистически значимое увеличение уровня ИЛ-10 в слюне ($p < 0,001$). За 6 мес рост данного показателя отмечен у всех пациентов. При этом увеличение содержания ИЛ-10 в слюне пациентов основной группы, несмотря на исходно более низкий уровень ($p=0,012$), было более выраженным: медиана показателя возросла

с 0,83 до 2,94 пкг/мл. При стандартном лечении уровень ИЛ-10 увеличивался менее чем в 2 раза — с 1,29 до 2,13 пкг/мл. В результате такой динамики показатель основной группы через 6 мес наблюдения оказался существенно более высоким по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Исходя из полученных данных при сравнении содержания IgA в слюне пациентов с ЭПП в динамике лечения в зависимости от применяемой методики, мы отмечали отрицательную динамику содержания IgA на фоне проводимого лечения ($p < 0,001$), существенное снижение показателя происходило на протяжении всего периода наблюдения. В начале нашего наблюдения уровень IgA в слюне исследуемых, получавших разное лечение, был сопоставимым — 5,25 г/л в основной группе и 5,23 г/л в контрольной ($p = 0,995$). Также отсутствовали статистически значимые различия показателя через 3 мес от начала лечения ($p = 0,283$). Через 6 мес медиана содержания IgA в слюне пациентов основной группы снижалась до 3,13 г/л, тогда как при стандартном лечении показатель был существенно выше, составляя 4,21 г/л. Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Таким образом, при использовании диодного лазера в составе протокола лечения пациентов с ЭПП отмечена существенно более выраженная динамика содержания изученных цитокинов в слюне, благодаря которой достигаемый к концу лечения уровень ФНО α и IgA был статистически значимо ниже, а уровень ИЛ-10 — выше, чем при стандартном лечении.

Мы сопоставили показатели стоматологического статуса у пациентов в динамике проводимой коррекции ЭПП в зависимости от применяемой методики лечения.

При сравнении ОНІ-S в динамике в зависимости от проводимого лечения были получены следующие данные: зарегистрировано статистически значимое снижение индекса ОНІ-S в обеих группах ($p < 0,001$). При использовании диодного лазера медиана показателя снижалась с 2,9 до 1,0, при стандартном лечении динамика была менее выражена — снижение с 2,9 до 1,6. Следует отметить, что если в основной группе снижение оказалось статистически значимым как в течение первых 3 мес, так и с 3-го по 6-й месяц наблюдения ($p < 0,001$ и $p = 0,022$ соответственно), то в контрольной группе изменения были существенными только в первой половине периода наблюдения ($p < 0,001$), а с 3-го по 6-й месяц значения показателя сохранялись на том же уровне без заметной динамики ($p = 0,358$).

При сравнении значений индекса ОНІ-S в зависимости от проведенного лечения на исходном этапе, а также через 10 дней и 1 мес от начала лечения различия были незначительными ($p > 0,05$). Через 3 мес индекс у пациентов основной группы принимал статистически значимо меньшие значения, чем в контрольной ($p = 0,001$), а к концу периода наблюдения за счёт дальнейшего снижения ОНІ-S различия становились ещё более выраженными: медиана 1,0 в основной группе и 1,6 в контрольной ($p < 0,001$).

Далее был выполнен анализ динамики индекса РІ в сравниваемых группах. Мы наблюдали статистически значимую динамику РІ как при использовании диодного лазера, так и при стандартном лечении пациентов с ЭПП ($p < 0,001$). В основной группе снижение индекса было существенным на всём протяжении периода наблюдения — как через 3 мес, так и через 6 мес ($p < 0,001$ в обоих случаях). В контрольной группе через 3 мес РІ снижался статистически значимо ($p < 0,001$), через 6 мес по сравнению с предыдущим этапом уровень значимости изменений был близок к критическому ($p = 0,051$).

При оценке различия РІ в зависимости от применяемого лечения на разных этапах наблюдения было установлено, что при исходном сопоставимом уровне показателя ($p = 0,259$) уже через 10 дней от начала лечения значения индекса в основной группе оказались статистически значимо ниже по сравнению с контрольной ($p < 0,001$). На данном этапе медиана показателя составляла при использовании диодного лазера 2,1, а при стандартном лечении — 3,1, то есть в 1,5 раза выше. Через 1 мес наблюдения медианы РІ в сравниваемых группах составляли 1,5 и 2,1 ($p < 0,001$), через 3 мес — 1,4 и 2,0 ($p < 0,001$), а к концу периода наблюдения — 1,3 и 2,0 соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, несмотря на статистически значимую благоприятную динамику стоматологических индексов в обеих группах пациентов изменения показателей во второй половине периода наблюдения при стандартном лечении были выражены незначительно. Это объясняет достижение существенно более низких значений индексов и меньшей выраженности патологического процесса при использовании диодного лазера, по сравнению с результатами стандартного лечения при их оценке на сроке 6 мес.

ВЫВОДЫ

1. Применение диодного лазера в комплексном лечении эндодонтических поражений

позволяет у пациентов с такой патологией добиться улучшения как клинических показателей, так и состояния местного иммунитета, нормализуя содержание цитокинов в слюне.

2. Можно рекомендовать клиническое применение диодных лазеров как дополнительное средство в лечении эндодонто-пародонтальных поражений, благодаря их способности уменьшать интенсивность воспаления и способствовать улучшению местного иммунитета полости рта.

Участие авторов. С.Л.Б. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Е.В.К. — анализ полученных данных, стоматологическое лечение, диагностические исследования, написание текста; И.Г.М. — концепция исследования, анализ данных, написание текста; И.Х.В. — лабораторная диагностика, анализ данных; Ю.В.Б. — сбор и обработка материалов, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Авторы выражают благодарности ГК «Фармгеоком» и ООО «МК Мед-Системы» за помощь в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Царёв В.Н. *Микробиология, вирусология и иммунология полости рта*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 720 с. [Tsarev V.N. *Mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya polosti rta*. (Microbiology, virology and immunology of the oral cavity.) М.: GEOTAR-Media. 2019; 720 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-5055-0-MVI-2019-1-720.
2. Денисова Ю.Л., Росеник Н.И. Современные вопросы эндодонто-пародонтальных поражений. *Стоматолог (Минск)*. 2016; (3): 25–31. [Denisova Y.L., Rosenik N.I. Contemporary questions regarding endodontic periodontal lesions. *Stomatolog (Minsk)*. 2016; (3): 25–31. (In Russ.)]
3. Мороз П.В., Иорданишвили А.К., Проходная В.А., Максуюков С.Ю., Сафроненко А.В., Гуляева Е.Ш. Особенности клинического течения и принципы лечения эндодонто-пародонтальных поражений. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (3): 362–368. [Moroz P.V., Iordanishvili A.K., Prohodnaya V.A., Masyukov S.Y., Safronenko A.V., Gulyaeva E.S. Features of clinical course and treatment principles of endodontic-periodontal lesions. *Kazan Medical Journal*. 2018; 99 (3): 362–368. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2018-362.
4. Мороз П.В. Неспецифические факторы резистентности ротовой полости при сочетанном поражении эндодонта и пародонта. *Аллергол. и иммунол.* 2016; 17 (1): 62. [Moroz P.V. Non-specific factors of resistance of the oral cavity with a combined lesion of the endodont and periodontal. *Allergologiya i immunologiya*. 2016; 17 (1): 62. (In Russ.)]
5. Лукиных Л.М., Кокунова А.С., Тиунова Н.В. Оценка состояния местного иммунитета полости рта у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом. *Эндодонтия Today*. 2012; (4): 60–64. [Lukinikh L.M., Kokunova A.S., Tiunova N.V. State of local immunity in patients with chronic apical periodontitis. *Endodontiya Today*. 2012; (4): 60–64. (In Russ.)]
6. Куров И.А., Скальная М.Г. Изучение изменений местного иммунитета ротовой полости и пародонтальных индексов при кариесе и хроническом периодонтите у молодых мужчин. *Вестн. восстановит. мед.* 2013; (6): 63–66. [Kurov I.A., Skalnaya M.G. The study of changes of local immunity of the oral cavity and periodontal indices of conscripts. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2013; (6): 63–66. (In Russ.)]
7. Грудянов А.И., Киченко С.М., Макеева М.К. Динамика концентрации цитокинов в раневом инфильтрате пародонтального кармана при лечении эндодонто-пародонтальных поражений. *Фарматека*. 2014; (6-3): 24–27. [Grudyanov A.I., Kichenko S.M., Makeeva M.K. Dynamics of cytokine concentrations in wound infiltrate of periodontal pocket during the treatment of endodonto-periodontal lesions. *Farmateka*. 2014; (6-3): 24–27. (In Russ.)]
8. Безуглов А.С., Волошина И.М. Цитокины как диагностические маркеры воспаления пульпы и их связь с репаративными способностями пульпы и дентина. *Стоматол. детского возраста и профил.* 2016; 15 (3): 14–17. [Bezuglov A.S., Voloshina I.M. Cytokines as diagnostic markers of pulp inflammation and their connection with the reparative abilities of the pulp and dentin. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2016; 15 (3): 14–17 (In Russ.)]
9. Блашкова С.Л., Крикун Е.В. Состояние местного иммунитета при развитии комбинированных эндодонто-пародонтальных поражений. *Пародонтология*. 2017; 22 (4): 25–28. [Blashkova S.L., Krikun E.V. The local immunity status of combined endodontal lesions (a review of the literature). *Parodontologiya*. 2017; 22 (4): 25–28. (In Russ.)]
10. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Крынский С.А., Батырбекова Ф.Р. Роль иммунопатологических механизмов в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Часть 1. *Успехи соврем. биол.* 2015; 135 (6): 599–609. [Didkovsky N.A., Malashenkova I.K., Krynsky S.A., Batyrbekova F.R. The role of immunopathology in pathogenesis of inflammatory diseases of head and neck. Part 1. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135 (6): 599–609. (In Russ.)]
11. Когина Э.Н., Герасимова Л.П., Кабиров М.Ф., Саптарова Л.М. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом зубов. *Успехи соврем. науки*. 2016; 1 (5): 24–27. [Kogina E.N., Gerasimova L.P., Kabirova M.F., Saptarova L.M. Cytokine profile of oral fluid in patients with chronic apical periodontitis of the teeth. *Uspekhi sovremennoy nauki*. 2016; 1 (5): 24–27. (In Russ.)]
12. Крикун Е.В., Блашкова С.Л. Диодный лазер в стоматологической практике. *Казанский мед. ж.* 2017; (6): 1023–1028. [Krikun E.V., Blashkova S.L. Diode laser in dental practice. *Kazan Medical Journal*. 2017; (6): 1023–1028. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-1023.
13. Betsy J., Prasanth C.S., Baiju K.V., Prasanthila J., Subhash N. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41 (6): 573–581. DOI: 10.1111/jcpe.12249.
14. Москвин С.В. *Основы лазерной терапии*. М.; Тверь: Триада. 2016; 896 с. [Moskvin S.V. *Osnovy lazernoy terapii*. (Basics of laser therapy.) М.; Tver': Triada. 2016; 896 с.
15. Фазылова Ю.В., Мусин И.Т. Применение диодных лазеров при лечении воспалительных заболеваний

пародонта. *Молодой учёный*. 2016; (2): 402–406. [Fazylova Yu.V., Musin I.T. The use of diode lasers in the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Molodoj uchenyj*. 2016; (2): 402–406. (In Russ.)]

16. Журавлёв А.Н., Тарасенко С.В., Морозова Е.А. Преимущества диодного лазера при хирургическом лечении пациентов со стоматологическими заболеваниями. *Клин. стоматол.* 2018; (4): 44–45. [Zhuravlev A.N., Tarasenko S.V., Morozova E.A. Advantages of the diode laser in surgical treatment of patients with stomatological diseases. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2018; (4): 44–45. (In Russ.)] DOI: 10.37988/1811-153X_2018_4_44.

17. Nadig P.P., Agrawal I.S., Agrawal V.S., Srinivasan S.C. Palato-radicular groove: a rare entity in maxillary central incisor leading to endo-perio lesion. *Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (8): 14–15. DOI: 10.7860/JCDR/2016/19630.8315.

18. Ibacache M.C.T., Arcos P., Sanche S., Weinstein G. Use of diode lasers in dentistry. *Clin. Dentistry Rev.* 2020; 4: 6–13. DOI: 10.1007/s41894-019-0069-1.

19. Varma S.R., AlShayeb M., Narayanan J., Abuhijleh E., Hadi A., Jaber M., Fanas S.A. Applications of lasers in refractory periodontitis: A narrative review. *J. Int. Soc. Prev. Community. Dent.* 2020; 10 (4): 384–393. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_241_20.

Динамика сокращений «быстрой» и «медленной» мышц крысы при спинальном шоке и введении модуляторов сокращения

Виктор Владимирович Валиуллин, Адель Евгеньевич Хайруллин*,
Антон Александрович Еремеев, Александр Юрьевич Теплов,
Асия Равильевна Шайхутдинова, Наталия Михайловна Каштанова,
Сергей Николаевич Гришин

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Изучение динамики нейромоторной регуляции сократительной функции «быстрых» и «медленных» мышц грызунов при развитии спинального шока посредством перерезки спинного мозга на уровне Th₁₁–Th₁₂.

Методы. Эксперименты проводили на лабораторных крысах с массой тела 140–180 г. Животных разделили на две группы: «Контроль» (8 крыс) и «Спинальный шок» (6 крыс). Мышцы голени, *m. soleus* и *m. extensor digitorum longus* (*m. EDL*), препарировали, частично выделяя без нарушения связи с системой кровообращения организма. Стимулировали седалищный нерв одиночными электрическими импульсами (10 В, 0,5 мс). Сокращения обеих мышц, вызванные электростимуляцией седалищного нерва до и после введения в бедренную артерию веществ — тубокурарина (1 мМ) или норадреналина (10 мМ) — регистрировали на животных обеих групп. После спинализации повторно регистрировали сокращения мышц при электростимуляции седалищного нерва до и через 10 мин после введения в бедренную артерию тубокурарина или норадреналина в прежних концентрациях.

Результаты. После спинализации животного сила сокращения мышечных волокон *m. EDL* возрастала до 0,43±0,03 г (p=0,040), но временные параметры оставались неизменными. В *m. soleus*, напротив, время сокращения уменьшалось до 0,053±0,005 с (p=0,045), а изменения силы сокращения в этих условиях не было. Внутриаартериальное введение норадреналина приводило к увеличению у контрольной группы сокращений *m. soleus* до 1,21±0,17 г (p=0,048), а у *m. EDL* — до 0,57±0,07 г (p=0,043). У спинализированных же животных введение норадреналина вызывало усиление сокращения *m. soleus* до 1,21±0,09 г (p=0,047), а *m. EDL* — до 0,66±0,05 г (p=0,043). Введение блокатора постсинаптических холинорецепторов тубокурарина снижало силу сокращения обеих мышц как у контрольных [*m. soleus* до 0,39±0,03 г (p=0,039), *m. EDL* до 0,11±0,02 г (p=0,042)], так и у спинализированных [*m. soleus* до 0,34±0,05 г (p=0,039), *m. EDL* до 0,15±0,04 г (p=0,040)] животных.

Вывод. Полученные данные демонстрируют наличие существенных различий в механизмах контроля сократительной деятельности у «быстрых» и «медленных» скелетных мышц теплокровных; сохранение сходного влияния базовых модуляторов на сокращение обеих мышц при столь разительной реакции на спинализацию оттеняет вклад нейротрофического контроля в функционирование «быстрых» и «медленных» двигательных единиц.

Ключевые слова: спинальный шок, «быстрые» и «медленные» скелетные мышцы, изометрическое сокращение, модуляторы сократительной активности.

Для цитирования: Валиуллин В.В., Хайруллин А.Е., Еремеев А.А., Теплов А.Ю., Шайхутдинова А.Р., Каштанова Н.М., Гришин С.Н. Динамика сокращений «быстрой» и «медленной» мышц крысы при спинальном шоке и введении модуляторов сокращения. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 329–334. DOI: 10.17816/KMJ2021-329.

Contractions dynamic of “fast” and “slow” rat muscle under spinal shock and modulators of contraction

V.V. Valiullin¹, A.E. Khairullin¹, A.A. Ereemeev², A.Yu. Teplov¹, A.R. Shaikhutdinova¹, N.M. Kashtanova¹, Grishin S.N.¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To study the dynamics of neuromotor regulation of the contractile function of “fast” and “slow” muscles in rodents during spinal shock by spinal cord transection at the level Th₁₁–Th₁₂.

Methods. The experiments were carried out on laboratory rats weighing 140–180 g. The animals were divided into two groups: “Control” (8 rats) and “Spinal shock” (6 rats). The lower leg muscles, *m. soleus* and *m. extensor digitorum longus* (*m. EDL*), were dissected by partially isolating without disrupting the connection with the body's circulatory system. The sciatic nerve was stimulated with single electrical impulses (10 V, 0.5 ms). Contractions of both muscles caused by electrical stimulation of the sciatic nerve before and after the injection of the substances into the femoral artery — tubocurarine (1 mM) or norepinephrine (10 mM) — were recorded in animals of both groups. After spinalization, muscle contractions were re-recorded during electrical stimulation of the sciatic nerve before and 10 minutes after the injection of tubocurarine or noradrenaline into the femoral artery in the same concentrations.

Results. After spinalization of the animal, the contraction force of the muscle *m. EDL* fibers increased to 0.43±0.03 g (p=0.040), but the temporal parameters remained unchanged. *M. soleus*, on the contrary, showed a decrease in the contraction time to 0.053±0.005 s (p=0.045), and no change in the contraction force was observed under these conditions. Intra-arterial administration of norepinephrine in the control group resulted in an increase of *m. soleus* contractions up to 1.21±0.17 g (p=0.048), and *m. EDL* — up to 0.57±0.07 g (p=0.043). The administration of norepinephrine in spinalized animals caused an increase in the contraction of *m. soleus* up to 1.21±0.09 g (p=0.047), and *m. EDL* up to 0.66±0.05 g (p=0.043). The blocker of postsynaptic cholinergic receptors tubocurarine administration reduced the force of contraction of both muscle types in both control [*m. soleus* up to 0.39±0.03 g (p=0.039), *m. EDL* up to 0.11±0.02 g (p=0.042)] and spinalized [*m. soleus* up to 0.34±0.05 g (p=0.039), *m. EDL* up to 0.15±0.04 g (p=0.040)] animals.

Conclusion. The data obtained demonstrate the presence of significant differences in the mechanisms of control of contractile activity in the “fast” and “slow” skeletal muscles of warm-blooded animals; the persistence of the similar effect of the basic modulators on the contraction of both muscles with such a striking reaction to spinalization highlights the contribution of neurotrophic control to the functioning of “fast” and “slow” motor units.

Keywords: spinal shock, “fast” and “slow” skeletal muscles, isometric contraction, modulators of contractile activity.

For citation: Valiullin V.V., Khairullin A.E., Ereemeev A.A., Teplov A.Yu., Shaikhutdinova A.R., Kashtanova N.M., Grishin S.N. Contractions dynamic of “fast” and “slow” rat muscle under spinal shock and modulators of contraction. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 329–334. DOI: 10.17816/KMJ2021-329.

Актуальность. Поиск лечения больных с травмами спинного мозга остаётся актуальным для медицины и биологии. Причём, естественно, основное внимание уделяют восстановлению двигательной функции. При этом нет данных о том, как меняются параметры самих мышечных сокращений после повреждения спинного мозга, хотя наличие этих изменений не подвергаются никакому сомнению [1–4]. Эти изменения должны обеспечиваться так называемой «нервной трофикой», под которой понимают нейрональные влияния, необходимые для поддержания нормальной жизнедеятельности иннервируемых структур: нейронов и соматических клеток [2, 5].

Термин «нервная трофика» не вполне точен, так как выделяемые нервными окончаниями

и оказывающие трофическое влияние вещества не относятся к питательным субстратам и не обеспечивают питание клетки-мишени [5]. В большей степени они регулируют структурно-метаболические процессы, поэтому в последние годы наибольшее распространение получил термин «нейротрофический контроль» [2]. Под нейротрофическим контролем понимают управление, связанное со специальными трофическими факторами, образующимися в нейронах и иннервируемых структурах, — так называемыми нейротрофическими факторами [1–5].

При спинальном шоке происходит устранение влияния нейротрофических факторов. Спинальный шок возникает при различных травмах спинного мозга. И хотя механизмы этого посттравматического состояния до конца не

выявлены [6–9], современная концепция развития спинального шока основана, в первую очередь, на работах Шеррингтона и его последователей [9–11]. Предполагают, что посттравматическое угнетение функций спинномозговых структур, лежащих ниже места повреждения, во многом бывает результатом снятия возбуждающего влияния нейронов супраспинальных отделов центральной нервной системы (ЦНС), что в конечном итоге и приводит к изменению эффективности синаптической передачи в двигательных единицах [11].

Исходя из гетерогенности скелетных мышц по многим морфологическим и функциональным признакам, мы можем предположить различный ответ «быстрых» и «медленных» двигательных единиц теплокровных на повреждение спинного мозга.

Цель данной работы — изучение влияния спинального шока на амплитудные и временные параметры сокращения «быстрой» *m. extensor digitorum longus* (*m. EDL*) и «медленной» *m. soleus* скелетных мышц голени крысы.

Материал и методы исследования. Все исследования осуществляли по разрешению локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета (протокол № 10 от 23.12.2014).

Эксперименты проводили на лабораторных крысах с массой тела 140–180 г.

Для наркотизации использовали масляный раствор эфира [12, 13]. Мышцы голени — *m. soleus* и *m. EDL* — подготавливали к проведению эксперимента *in situ*: частично выделяли без нарушения связи с системой кровообращения организма по нашей оригинальной методике [12]. Седалищный нерв отсепаровывали без нарушения иннервации мышц голени, после чего бедренную артерию катетеризировали.

К нерву подводили стимулирующий погружной электрод (на который подавали одиночные прямоугольные электрические импульсы напряжением 10 В и длительностью 0,5 мс). Сокращения мышцы регистрировали помощью мини-лаборатории PowerLab фирмы ADInstruments, анализ сокращения осуществляли по его силе и длительности [13].

Все эти операции проводили как над первой («Контроль», состоящей из 8 крыс), так и над второй («Спинальный шок», состоящей из 6 крыс) группами животных. Количество животных в обеих группах соответствует расчётному объёму выборки при заданных значениях надёжности (95%) и точности.

Ламинэктомию и последующую перерезку осуществляли во второй группе животных на

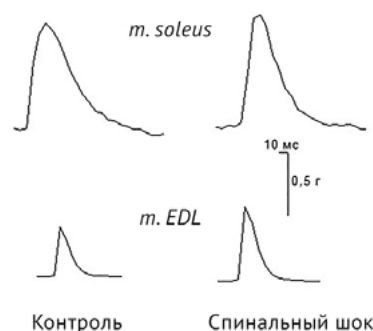


Рис. 1. Влияние спинального шока на параметры сокращения *m. extensor digitorum longus* (*m. EDL*) и *m. soleus* крысы (представлены отдельные репрезентативные треки)

уровне Th₁₁–Th₁₂ по методу перерезки спинного мозга МакДауэлла [7]. Животное помещали в механомиографическую установку, дистальные сухожильные концы мышц с помощью лигатур фиксировали к изометрическим датчикам силы сокращения.

Сокращения обеих мышц, вызванные электростимуляцией седалищного нерва до и после введения в бедренную артерию веществ — тубокурарина (1 мМ) или норадреналина (10 мМ) (Tocris Cookson и Research Biochemicals International, USA) — регистрировали у животных как первой, так и второй групп [11].

После спинализации повторно регистрировали сокращения мышц при электростимуляции седалищного нерва до и через 10 мин после введения в бедренную артерию тубокурарина или норадреналина в прежних концентрациях.

Механомиографические эксперименты на *m. soleus* и *m. EDL* крысы анализировали с использованием ANOVA. За достоверный принимался уровень значимости менее 0,05. Экспериментальные данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартной ошибки среднего.

Результаты. Кривые сокращения *m. soleus* и *m. EDL* крыс первой, контрольной группы представлены слева на рис. 1. Сила сокращения *m. soleus* составила 0,80±0,05 г, время сокращения — 0,078±0,005 с; сила сокращения *m. EDL* — 0,31±0,02 г, время сокращения — 0,032±0,003 с.

Введение норадреналина животным первой группы увеличивало силу, но не время сокращения *m. soleus* до 1,21±0,17 г (p=0,048), а у *m. EDL* — до 0,57±0,07 г (p=0,043). Введение тубокурарина крысам первой группы снижало силу сокращения *m. soleus* до 0,39±0,03 г (p=0,039), *m. EDL* — до 0,11±0,02 г (p=0,042). Временные параметры сокращения при этом также не отличались от таковых до введения агентов.

Как показано справа на рис. 1, у животных второй группы (с повреждением спинного мозга) сила сокращения *m. soleus* не отличалась от первой группы ($0,830 \pm 0,084$ г), а время сокращения при этом уменьшалось до $0,053 \pm 0,005$ с ($p=0,045$). Сила сокращения *m. EDL* животных второй группы (см. рис. 1) возрастала до $0,43 \pm 0,03$ г ($p=0,040$), время сокращения при этом не менялось ($0,036 \pm 0,005$ с).

Динамика силы и длительности сокращения обеих мышц при влиянии норадреналина и тубокурарина у животных второй группы сохранялась. Норадреналин увеличивал силу сокращения у обеих мышц: у *m. soleus* до $1,21 \pm 0,09$ г ($p=0,047$), у *m. EDL* до $0,66 \pm 0,05$ г ($p=0,043$). Тубокурарин снижал силу сокращения обеих мышц: *m. soleus* до $0,34 \pm 0,05$ г ($p=0,039$), *m. EDL* до $0,15 \pm 0,04$ г ($p=0,040$).

Обсуждение. Итак, нами были проведены сравнительные эксперименты на «быстрых» *m. EDL* и «медленных» *m. soleus* мышцах грызунов. Скелетные мышцы составляют гетерогенную популяцию, и среди них различают «быстрые» и «медленные», различающиеся силой, скоростью сокращения и, соответственно, качественным составом сократительных белков [1,2].

Известно, что различные характеристики скелетных мышц находятся под контролем со стороны нервной системы — «феномен нейротрофического контроля» [3,4]. Такой контроль осуществляется двигательными нейронами при помощи низкомолекулярных факторов, синтезируемых в α -мотонейронах и доставляемых к мышце аксональным транспортом, а также реализуется за счёт специфического для каждого вида мышц паттерна импульсной активности.

Вместе с тем, нет однозначного ответа о возможной роли вышестоящих отделов ЦНС в реализации нейротрофического контроля. Неясно, какую роль играют в такой регуляции ассоциативные нейроны, хотя знание о возможном вкладе таких нейронов в реализацию нейротрофического контроля чрезвычайно важно для клиники, особенно в той её части, которая связана с травмами спинного мозга [1–4]. Недостаточная исследованность последствий повреждения спинного мозга связана с недостаточной информацией о взаимосвязанных изменениях параметров самих мышечных сокращений после спинального шока.

Спинальный шок — обусловленное травмой состояние временного угнетения рефлекторной деятельности спинного мозга, которое описывают при различных вариантах его раз-

рушения. В наших исследованиях при выборе экспериментальной модели спинального шока мы, руководствуясь необходимостью полного разрушения спинного мозга, остановились на его анатомической перерезке [7,11]. Такая модель обеспечивает наступление наиболее полного и продолжительного спинального шока, который характеризуется, в том числе, и резким изменением тонуса мускулатуры парализованных конечностей [5,14].

Результаты проведённых нами исследований свидетельствуют о том, что повреждение спинного мозга изменяет характер мышечной деятельности. Так, спинализация вызывала у «медленной» *m. soleus* увеличение скорости, а у «быстрой» *m. EDL* — силы сокращения. Было обнаружено, что «быстрые» и «медленные» мышцы интактных крыс, одинаково реагирующие на норадреналин и тубокурарин, по-разному отвечают на повреждение спинного мозга. Это позволяет говорить о более глубоких, чем предполагали ранее, различиях между ними, которые заключаются не только в различиях по качественному составу сократительных белков, но и в чувствительности к нарушению нейротрофического контроля.

Оценивая результаты собственных исследований, мы опирались на следующие положения. Общепринято, что нейротрофический контроль различных скелетных мышц осуществляется мотонейронами при помощи трофических факторов, доставляемых к мышечным волокнам посредством аксонального транспорта, и реализуется за счёт импульсной активности. Вклад каждого из вышеперечисленных компонентов в реализацию нейротрофического контроля скелетной мышцы изучен достаточно подробно [10,15]. Вместе с тем, очевидно, что нейротрофический контроль скелетных мышц, не ограничиваясь вкладом двигательных нейронов, включает и нервные клетки вышележащих отделов ЦНС [2, 6]. Вклад вышеперечисленных клеток в нейротрофический контроль различных скелетных мышц неоднозначен [1–4] и до сих пор остаётся мало исследованным.

Итак, найдены существенные различия в сократительной деятельности «быстрых» и «медленных» скелетных мышц теплокровных при спинализации. Почему спинализация вызывала у *m. soleus* увеличение скорости, а у «быстрой» *m. EDL* — силы сокращения? Как можно судить даже из самих названий, в норме «медленная» мускулатура уступает быстрой в скорости, а «быстрая» — в выносливости. Представленные в данной статье результаты исследований позволяют говорить о том, что за

эту специфику отвечает в первую очередь нейротрофический контроль. И действительно, подобное отмечали ранее даже в более специфически отличающихся от исследуемых здесь нами фазных мышц «тонической» мускулатуры [16].

Денервация от «тонических» нервов и последующая первоначальная реиннервация более быстро растущими «фазными» аксонами приводят к тому, что тоническая мышца утрачивает свои специфические свойства и сокращается как фазная [17], что, правда, не сопровождается образованием типичной по морфологии «фазной» нервной терминали [18]. Также при «подшивании» к тонической мышце не содержащего «тонических» аксонов нерва от фазной мышцы тоническая мышца теряет свой специфический компонент сокращения на всё время наблюдения (до 15 мес) [17]. Таким образом, можно предположить, что выраженность «быстрого» и «медленного» функционирования при спинализации «сглаживается», и характер контракильной активности становится более усреднённым.

Тем не менее, по-видимому, для ответа на поставленные вопросы необходимо проведение дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные демонстрируют наличие существенных различий в механизмах контроля сократительной деятельности у «быстрых» и «медленных» скелетных мышц теплокровных.

2. Сохранение сходного влияния базовых модуляторов на сокращение обеих мышц при столь разительной реакции на спинализацию оттеняет вклад нейротрофического контроля в функционирование «быстрых» и «медленных» двигательных единиц.

Участие авторов. А.Е.Х. и А.Р.Ш. проводили исследования; А.А.Е. и Н.М.К. отвечали за сбор и анализ результатов; А.Ю.Т. отвечал за содержание и предэкспериментальные операции с животными; В.В.В. и С.Н.Г. — руководители работы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ №19-04-01067.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валиуллин В.В. Нейротрофический контроль скелетных мышц у гипертиреоидных животных. Вопросы нейробиологии. *Научные труды КГМИ.* 1987; 48–53. [Valiullin V.V. Neurotrophic control of skeletal muscles

in hyperthyroid animals. Neurobiological issues. *Nauchnye trudy KGMi.* 1987; 48–53. (In Russ.)]

2. Исламов Р.Р., Валиуллин В.В. Нейротрофический контроль пластичности скелетной мышцы млекопитающих. *Неврологич. вестн.* 2014; 46 (3): 56–64. [Islamov R.R., Valiullin V.V. Neurotrophic regulation of skeletal muscle plasticity. *Nevrologicheskiy vestnik.* 2014; 46 (3): 56–64. (In Russ.)] DOI: 10.17816/nb13874.

3. Валиуллин В.В., Исламов Р.Р., Валиуллина М.Е., Поletaев Г.И. Нейротрофический контроль синтеза миозина медленной мышцы морской свинки. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 1991; 111 (2): 201–203. [Valiullin V.V., Islamov R.R., Valiullina M.E., Poletaev G.I. Neurotrophic control of myosin synthesis in the slow muscle of guinea pig. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 1991; 111 (2): 201–203. (In Russ.)]

4. Валиуллин В.В., Резвяков Н.П. Влияние гормонального и нейротрофического факторов на экспрессию миозина быстрого типа в медленной мышце. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 1986; 102 (11): 521–523. [Valiullin V.V., Rezvjakov N.P. The effect of hormonal and neurotrophic factors on the expression of fast-type myosin in slow muscle. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 1986; 102 (11): 521–523. (In Russ.)]

5. Хабиров Ф.А. Роль нарушений нейротрофического контроля в вертеброневрологии. *Практич. мед.* 2013; (1): 10–15. [Khabirov F.A. The role of the disorders of neurotrophic control in vertebral neurology. *Prakticheskaya meditsina.* 2013; (1): 10–15. (In Russ.)]

6. Fox A.D. Spinal shock. Assessment & treatment of spinal cord injuries & neurogenic shock. *JEMS.* 2014; 39 (11): 64–67.

7. Guttman L. Spinal shock and reflex behaviour in man. *Paraplegia.* 1970; 8 (2): 100–116. DOI: 10.1038/sc.1970.19.

8. Hall M. Fourth memoirs on some principles of pathology in the nervous system. *Med. Chir. Trans.* 1841; 24: 83–122. DOI: 10.1177/095952874102400109.

9. Koley B.N., Mukherjee S.R. Spinal preparations and spinal shock. *J. Exp. Med. Sci.* 1964; 8: 14–24.

10. Latash M.L., Huang X. Neural control of movement stability: Lessons from studies of neurological patients. *Neuroscience.* 2015; 301: 39–48. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.075.

11. Sherrington C.S. *The integrative action of the nervous system.* Second ed. New Haven: Yale Univ. Press. 1947; 440 p.

12. Эшпай Р.А., Гришин С.Н., Теплов А.Ю., Сафиуллин Р.С., Морозов Г.А., Фархутдинов А.М., Хайруллин А.Е., Морозов О.Г. Одновременная регистрация сокращения различных типов скелетных мышц *in vivo*. *Известия Самарского НЦ РАН.* 2014; 16 (5-5): 1812–1814. [Eshpai R.A., Grishin S.N., Teplov A.Yu., Safiullin R.S., Morozov G.A., Farhytdinov A.M., Khairullin A.E., Morozov O.G. Simultaneous registration of contraction of different types of skeletal muscle *in vivo*. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk.* 2014; 16 (5-5): 1812–1814. (In Russ.)]

13. Эшпай Р.А., Хайруллин А.Е., Каримова Р.Г., Нуриева Л.Р., Ризванов А.А., Мухамедьяров М.А., Зиганшин А.У., Гришин С.Н. Параметры одиночных и суммированных сокращений скелетных мышц *in vivo* и *in vitro*. *Гены & клетки.* 2015; 10 (4): 123–126. [Eshpai R.A., Khairullin A.E., Karimova R.G., Nuriyeva L.R., Rizvanov A.A., Mukhamedyarov M.A., Ziganshin A.U., Grishin S.N. Parameters of single and summated contractions of skeletal muscles *in vivo* and *in vitro*. *Geny i kletki.* 2015; 10 (4): 123–126. (In Russ.)]

14. Мошонкина Т.Р., Гилерович Е.Г., Фёдорова Е.А., Авелев В.Д., Герасименко Ю.П., Отеллин В.А. Морфофункциональные основы восстановления локомоторных движений у крыс с полной перерезкой спинного мозга. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2004; (8): 225–229. [Moshonkina T.R., Gilerovich E.G., Fedorova E.A., Avelev V.D., Gerasimenko Ju.P., Otellin V.A. Morphofunctional bases of restoration of locomotor movements in rats with complete spinal cord transection. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2004; (8): 225–229. (In Russ.)]
15. Delbono O. Neural control of aging skeletal muscle. *Aging Cell.* 2003; 2 (1): 21–29. DOI: 10.1046/j.1474-9728.2003.00011.x.
16. Grishin S.N., Ziganshin A.U. Synaptic organization of tonic motor units in vertebrates. *Series A: Membrane and Cell Biology.* 2015; 9 (1): 13–20. DOI: 10.1134/S1990747814060014.
17. Miledi R., Orkand P. Effect of a fast nerve on slow muscle fibres in the frog. *Nature.* 1966; 209: 717–718. DOI: 10.1038/209717a0.
18. Радзюкевич Т.Л. Реиннервация смешанной мышцы лягушки *Rana temporaria* регенерирующим однородным нервом. *Ж. эволюц. биохим. и физиол.* 1995; 31 (4): 467–474. [Radzyukevich T.L. Reinnervation of the mixed muscle of the frog *Rana temporaria* with a regenerating homogeneous nerve. *J. Evol. Biochem. Physiol* 1995; 31 (4): 467–474. (In Russ.)]

Роль трансанального дренирования при низких передних резекциях прямой кишки

Фоат Шайхутдинович Ахметзянов^{1,2}, Василий Иванович Егоров^{1,2*},
Давид Маркович Рувинский², Оксана Викторовна Лютикова²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань Россия;

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань Россия

Реферат

Тотальная мезоректумэктомия при низкой передней резекции позволила значительно улучшить отдалённые результаты хирургического лечения при раке прямой кишки в виде снижения частоты местных рецидивов и увеличения выживаемости. Однако тотальная мезоректумэктомия становится одним из основных факторов развития несостоятельности колоректального анастомоза, частота которой при данных операциях достигает 20%. Чтобы минимизировать осложнения, связанные с несостоятельностью швов колоректального анастомоза при выполнении низких передних резекций, формируют превентивные кишечные стомы. Они значительно ухудшают качество жизни пациентов, их ликвидация требует повторной госпитализации в стационар, а оперативные вмешательства сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающих 20%, что оказывает значительное влияние на стоимость лечения данной категории пациентов. Трансанальное дренирование служит альтернативой формированию превентивных кишечных стом и лишено его недостатков. Приведённый обзор литературы посвящён анализу эффективности трансанального дренирования при низких передних резекциях прямой кишки. До недавнего времени среди хирургов трансанальное дренирование ещё не приобрело популярность, что было обусловлено недостаточностью свидетельств о его безопасности и эффективности, причём многие исследования — ретроспективные, включающие малые выборки. В данном обзоре рассмотрены одноцентровые, многоцентровые, рандомизированные исследования и метаанализ, посвящённый применению трансанального дренирования. Трансанальное дренирование служит эффективным способом профилактики несостоятельности швов колоректального анастомоза, не представляет сложностей в исполнении, оно безопасно и по ряду показателей превосходит превентивные кишечные стомы.

Ключевые слова: трансанальная трубка, тотальная мезоректумэктомия, колоректальный анастомоз, несостоятельность анастомоза, передняя резекция прямой кишки, рак прямой кишки.

Для цитирования: Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Рувинский Д.М., Лютикова О.В. Роль трансанального дренирования при низких передних резекциях прямой кишки. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 335–341. DOI: 10.17816/KMJ2021-335.

The role of transanal drainage tube in low anterior resection for rectal cancer

F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, V.I. Egorov^{1,2}, D.M. Ruvinskiy², O.V. Lûtikova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia

Abstract

Total mesorectal excision with low anterior resection has significantly improved the long-term outcomes of surgical treatment for rectal cancer, decreasing the local recurrence rate and increasing survival. However, total mesorectal excision is becoming one of the main factors for the development of colorectal anastomosis leakage, the rate of which reaches 20% in these operations. To minimize the complications associated with the inconsistency of the colorectal anastomotic suture, preventive intestinal stoma is formed when performing low anterior resections. That significantly worsen the quality of life of patients, their elimination requires re-hospitalization, and surgical interventions are accompanied by a high incidence of postoperative complications, reaching a rate of 20%, which

has a significant impact on the cost of treatment for this category of patients. Transanal drainage is an alternative to the formation of preventive intestinal stoma and is devoid of its shortcomings. This literature review is devoted to an analysis of the effectiveness of transanal drainage in low anterior rectal resection. Until recently, transanal drainage has not yet gained popularity among surgeons due to the lack of evidence of its safety and effectiveness, and many studies are retrospective, including small samples. The review considered single-center, multicenter, randomized trials and a meta-analysis of the use of transanal drainage. Transanal drainage is an effective method for preventing the inconsistency of colorectal anastomotic suture, it is safe, and it surpasses the preventive intestinal stoma in a number of indicators.

Keywords: transanal tube, total mesorectal excision, colorectal anastomosis, anastomosis leak, low anterior resection, rectal cancer.

For citation: Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Ruvinskiy D.M., Lûtikova O.V. The role of transanal drainage tube in low anterior resection for rectal cancer. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 335–341. DOI: 10.17816/KMJ2021-335.

Введение. Тотальная мезоректумэктомия позволила значительно улучшить отдалённые результаты хирургического лечения при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки в виде снижения частоты местных рецидивов и увеличения выживаемости [1–3]. Однако тотальная мезоректумэктомия бывает одним из основных факторов развития несостоятельности швов колоректального анастомоза (НШКРА), частота которой при данных операциях достигает 20% [4–7]. На развитие НШКРА также влияют другие факторы: индекс массы тела, сопутствующие заболевания, размеры и высота расположения опухоли, предоперационная химиолучевая терапия, высота расположения анастомоза, время операции, интраоперационная кровопотеря [8–10].

Развитие НШКРА невозможно точно предсказать и предотвратить с помощью точных и эффективных методов, однако выполнение тестов для интраоперационной диагностики и прогнозирования утечки из анастомоза позволяет несколько снизить частоту данного осложнения [11–14]. НШКРА — грозное хирургическое осложнение, нередко требующее повторной операции, разобщения анастомоза [15–17].

С целью минимизации осложнений, связанных с НШКРА при выполнении тотальной мезоректумэктомии, формируют превентивные кишечные стомы [18–20]. Они значительно ухудшают качество жизни пациентов, требуют повторной операции, и у части больных временные стомы становятся постоянными [21–24]. Для ликвидации превентивных стом нужна повторная госпитализация пациента в стационар, а оперативные вмешательства сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающей 20%, что оказывает значительное влияние на стоимость лечения данной категории пациентов [25–27].

В качестве альтернативы превентивным стомам авторами предложены различные ва-

рианты хирургического решения для снижения частоты НШКРА и её лечения [28]. Одно из таких предложений — использование трансанального дренирования (ТАД) [5, 29–35].

S.V. Gurjar и соавт. сообщили о том, что только 16% хирургов использовали ТАД при низкой передней резекции, объясняя это тем, что ещё недостаточно свидетельств о безопасности и эффективности ТАД [36].

Типы трансанальных трубок, их установка, безопасность и механизм действия. Качественные и количественные характеристики трансанальных трубок весьма различны. Они могут быть специальными, разработанными для ТАД или могут быть представлены обычными резиновыми дренажами (табл. 1) [5, 29–35, 37–39]. Применяемая трубка должна соответствовать двум основным критериям: безопасность и эффективность при её длительном использовании [29]. Осложнения, связанные с ТАД, практически не встречаются, однако описаны единичные случаи перфорации стенки кишки [29–35]. Трубку устанавливают под пальпаторным контролем проксимальнее анастомоза на 3–10 см, фиксируют швом к коже промежности с подключением дренажной ёмкости.

В экспериментальном исследовании изучали эффективность и безопасность шести типов трубок для ТАД, результатом которого стала разработка специальной трубки «wing drain», которая по эффективности эвакуации жидкого стула, газов, снижения внутрикишечного давления и способу фиксации превосходила сравнимые типы [40].

H. Nishigori и соавт. с целью безопасности предлагают помещать трансанальную трубку таким образом, чтобы её каудальный конец не находился у передней поверхности крестца, — чтобы после восстановления моторики кишки предупредить его перфорацию [40]. Нежелательными эффектами могут быть дискомфорт и болевой синдром, которые хорошо купиру-

Таблица 1. Данные литературы по характеристике трансанальных трубок и их расположения

Авторы	Год	Тип трубки	Длительность дренирования, дни	Расположение трубки
Xiao et al. [29]	2011	Мягкая силиконовая трубка	5–7	В анальном канале
Zhao et al. [30]	2013	Резиновая дренажная трубка (26 Fr)	5–6	На 3–5 см выше анастомоза
Adamova et al. [37]	2014	Силиконовая трубка «No Coil»	5–6	В анальном канале
Hidaka et al. [38]	2015	Катетер Marecot (28 Fr) или резиновый дренаж (10 мм)	7	На 3 см выше анального канала
Lee et al. [32]	2015	Резиновый дренаж (10 Fr)	3	На 5–10 см выше анального канала
Kim et al. [39]	2015	Резиновая трубка (30 Fr)	4–6	Над анастомозом
Nishigori et al. [40]	2016	Ficon (24 Fr)	5	На 3–5 см выше анастомоза
Yang et al. [7]	2016	Резиновая трубка (24–28 Fr)	4–6	На 4–6 см выше анастомоза
Goto et al. [35]	2017	Резиновая или силиконовая трубка (10 мм)	4–6	На 3–5 см выше анастомоза
Kawada et al. [5]	2018	Malecot (28 Fr)	4–7	На 5 см выше анастомоза

ются применением различных местных препаратов [29]. Длительность нахождения трубки составляла от 3 до 7 сут при отсутствии явлений НШКРА (см. табл. 1).

Пролонгация ТАД в зависимости от количества кишечного отделяемого была исследована К. Kawada и соавт., которые отмечали постепенное увеличение объема отделяемого до 3–4-х суток (25 и 23 мл в день соответственно) и его снижение на 5-е сутки после операции до 10 мл в день ($p < 0,05$). В зависимости от этого удаляли трубку из прямой кишки, пролонгация, как правило, происходила индивидуально [5]. Критериями для удаления трубки у большинства авторов было появление водянистого стула [35]. В некоторых случаях проводили промывание изотоническим раствором натрия хлорида [29].

Механизм НШКРА остаётся дискуссионным, однако одним из факторов некоторые авторы считают высокое внутрикишечное давление. О. Hallbook и R. Sjodahl сообщили, что «неоректум» ригидный и достаточно устойчив к растяжению. К тому же в раннем послеоперационном периоде анальный сфинктер в гипертонусе и спазмирован вследствие таких факторов, как боль, страх, воспаление и травмы [41]. Механизм действия трансанальной трубки может быть результатом сокращения внутрипросветного давления, что снижает риск утечек через шов анастомоза. Данную теорию подтвердили в своём исследовании L. Xiao и соавт., которые путём измерения внутрипросветного давления достоверно установили его

снижение в группе ТАД по сравнению с группой без ТАД ($40,2 \pm 22,3$ и $50,6 \pm 22,6$ мм рт.ст. соответственно, $p < 0,05$) [29].

Общая характеристика трансанальных трубок, способов их установки и использования приведены в табл. 1.

Результаты применения ТАД. L. Xiao и соавт. в крупном рандомизированном исследовании на основании изучения 398 пациентов получили статистически значимое снижение частоты НШКРА у пациентов с ТАД до 4,0% (8 из 200 пациентов) по сравнению с группой без ТАД — 9,6% (19 из 198 пациентов; $p = 0,026$). Частота НШКРА класса С по Чайлду–Пью также была статистически достоверно ниже в группе пациентов с ТАД — 28,6% (2 из 7 пациентов) по сравнению с пациентами без ТАД — 82,4% (14 из 17 пациентов; $p = 0,021$).

Авторы путём применения электрогастроэнтеромиографии обнаружили, что восстановление моторики желудочно-кишечного тракта происходит достоверно быстрее в первые 3 сут у пациентов с ТАД по сравнению больными контрольной группы без ТАД ($p = 0,001$). По мнению авторов, использование ТАД оказывает стимулирующее действие на слизистую оболочку прямой кишки и анального сфинктера, который может усилить рефлекс дефекации, что приводит к более быстрому возобновлению моторики желудочно-кишечного тракта. Отмечено, что в группе пациентов с ТАД необходимость в повторных операциях была значительно меньше по сравнению с группой без

ТАД [25% (2 из 8) и 84,2% (16 из 19) соответственно]. В послеоперационном периоде проводили промывание трансанальной трубки изотоническим раствором натрия хлорида — 20,0 мл 2 раза в день [29].

К. Kawada и соавт. получили статистически значимое снижение частоты клинически значимой НШКРА в группе с ТАД — 10,7% (19/178) по сравнению с группой без ТАД — 26,1% (6/23; $p=0,046$). НШКРА, требующая повторной операции (класс С), развилась в 5,6% случаев (10/178) в группе с ТАД, тогда как в группе без ТАД — в 13,0% (3/23; $p=0,17$). Авторы также установили, что частота НШКРА статистически достоверно выше в группе пациентов, у которых более 2 сут количество кишечного отделяемого было свыше 100 мл/сут, чем у тех, у которых такое количество отделяемого было отмечено только до 1-х суток после операции — 26,9% (7/26) и 7,9% (12/152) соответственно ($p < 0,01$). Данные результаты, по мнению авторов, следует учитывать при решении вопроса об удалении или пролонгации ТАД, а также необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи развития НШКРА с количеством кишечного отделяемого в послеоперационном периоде. Данные о промывании трансанальной трубки не авторы не приводят [5].

W.T. Zhao и соавт. провели один из самых крупных метаанализов эффективности ТАД после передних резекций прямой кишки [30]. Имея умеренный уровень доказательности, авторы пришли к выводу, что использование ТАД снижает риск развития НШКРА [в среднем на 38%, отношение рисков 0,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,58; $p=0,0001$], частоту повторных операций (в среднем на 32%, отношение рисков 0,31; 95% ДИ 0,19–0,53; $p=0,0001$), длительность пребывания в стационаре (в среднем на 2,6 сут, $p=0,0001$). По мнению авторов, механизм действия ТАД в профилактике НШКРА основан на снижении эндолуминального давления прямой кишки. Промывание трансанальной трубки после операции проводили изотоническим раствором натрия хлорида [30].

В многоцентровом исследовании S. Goto и соавт. выявили значительное снижение клинически значимой НШКРА (классы В и С) в группе с ТАД (8,3%, 17/205) по сравнению с группой без ТАД (15%, 19/123; отношение шансов 2,02, 95% ДИ 1,01–4,06). НШКРА, требующая повторной операции (класс С), развилась в 3,4% случаев (7/205) группы ТАД и в 6,5% (8/123) у пациентов без ТАД ($p=0,195$), а среднее время до повторной операции было

13 дней (4–35) и 3,5 дня (2–26) соответственно ($p=0,244$). Различия в сроках выполнения повторных операций авторы связали со снижением тяжести НШКРА в результате использования ТАД и уменьшением количества пациентов, нуждающихся в неотложной повторной операции, а также с тем, что повторную операцию можно отложить из-за присутствия ТАД.

После вычисления независимых факторов риска НШКРА авторы пришли к выводу, что ТАД крайне эффективно у мужчин, у пациентов с сахарным диабетом, индексом массы тела менее 25 кг/м², неоадьювантным лечением, продолжительностью операции более 5 ч. Критерием для удаления трансанальной трубки было первое появление жидкого стула по ней, промывание не проводили [35].

Н. Nishigori и соавт. также установили, что использование ТАД статистически достоверно снижает риск развития НШКРА. В группе пациентов с ТАД она развилась в 2,7% (1/36), в то время как у больных без ТАД — в 15,7% случаев (22/140; $p=0,04$). Авторы обозначили использование ТАД как статистически достоверный фактор профилактики НШКРА (отношение шансов 11,1, 95% ДИ 1,04–118; $p=0,04$). О промывании трансанальной трубки в послеоперационном периоде авторы не сообщают [31].

Аналогичные результаты были получены А. Brandl и соавт., которые достоверно установили снижение риска НШКРА в группе с ТАД. Авторы выявили снижение частоты НШКРА, приводящей к повторному оперативному вмешательству (класс С): в группе ТАД у 1 из 5 пациентов — по сравнению с 14 из 15 пациентов в группе без ТАД ($p=0,006$). Авторы отметили, что у пациентов с НШКРА в группе ТАД возникали менее серьезные осложнения, объясняя это возможным более ранним обнаружением НШКРА и наличием трансанальной трубки, уменьшающим распространение гнойно-воспалительного процесса в малый таз и брюшную полость [33].

С. S. Yang и соавт. в исследовании с анализом применения ТАД у 204 пациентов после передней резекции прямой кишки по поводу рака не нашли статистически достоверных различий в частоте возникновения НШКРА (с ТАД и без ТАД 9,8 и 11,8% соответственно, $p=0,652$). Однако среди пациентов без ТАД всем понадобилась повторная операция, в то время как в группе с ТАД реоперация понадобилась только 3 из 12 пациентов ($p=0,037$). Авторы также выявили, что неиспользование ТАД — достоверный фактор риска развития НШКРА (отношение шансов 0,306; $p=0,047$) [7].

Таблица 2. Данные литературы по несостоятельности швов колоректального анастомоза в зависимости от применения трансанальных трубок

Авторы, год	Группа с ТАД	Группа сравнения	Несостоятельность швов анастомоза, %		p
			Группа с ТАД	Группа сравнения	
Xiao et al., 2011 [29]	200 (–стома)*	198 (–стома)	4	10	0,026
Zhao et al., 2013 [30]	81 (–стома)	77 (–стома)	3	8	>0,05
Nishigori et al., 2014 [31]	36 (–стома)	140 (–стома)	2,7	15,7	0,04
Lee et al., 2015 [32]	154 (–стома)	382 (–стома)	5,8	10,7	0,078
Brandl et al., 2016 [33]	139 (±стома)	103 (±стома)	3,6	13,6	0,007
Yang et al., 2017 [34]	107 (–стома)	267 (–стома)	9,8	11,8	0,652
Kawada et al., 2018 [5]	178 (–стома)	23 (–стома)	12,4	26,1	0,046
Goto et al., 2017 [35]	205 (±стома)	123 (±стома)	8,3	16	0,044

Примечание: *–стома — без формирования превентивных кишечных стом; ±стома — у части пациентов были сформированы превентивные кишечные стомы; ТАД — трансанальное дренирование.

S.Y.Lee и соавт. не выявили достоверных различий в частоте возникновения НШКРА у пациентов с ТАД и без ТАД (5,8 и 10,7% соответственно; $p=0,078$). Однако в группе с ТАД было значительно меньше НШКРА класса С (с явлениями перитонита — 1,9 и 6,0% соответственно; $p=0,047$) [32]. Ведение препаратов через трансанальную трубку не проводили.

Результаты вышеописанных исследований приведены в табл. 2.

Заключение. Представленные в обзоре данные свидетельствуют об эффективности применения ТАД после низких передних резекций прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией в профилактике НШКРА. К тому же данные результаты получены большинством авторов вне зависимости от типов трансанальных трубок и способов их установки. Использование ТАД при соблюдении техники и определённых мер, указанных в исследованиях Н. Nishigori и соавт., не влечёт за собой серьёзных осложнений и является безопасным. Экспериментальное исследование этих авторов выявило более высокую эффективность трубки «wing drain», но, по нашему мнению, для утверждения этого необходимо проводить рандомизированные исследования. Практически во всех работах указано статистически значимое снижение частоты НШКРА классов В и С, что благоприятно влияет на предупреждение таких серьёзных осложнений, как абсцессы и флегмоны малого таза, перитонит, сепсис, и сокращает длительность госпитализации. Интересно отметить, что ТАД ускоряет восстановление моторики желудочно-кишечного тракта.

Превентивная кишечная стома, которая в настоящий момент служит основным мето-

дом декомпрессии зоны колоректального анастомоза после низких передних резекций, может вызывать множество осложнений, таких как раневая инфекция, пролапс, ретракция, стеноз, некроз, парастомальная грыжа, кишечная непроходимость, стриктура и т.д. ТАД лишено данных недостатков, дренажи могут быть легко установлены и удалены, не требуя повторных госпитализаций и операций по ликвидации кишечных стом, что предупреждает увеличение расходов на лечение без ущерба его качеству.

Участие авторов. Ф.Ш.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; В.И.Е. и Д.М.Р. — сбор и обработка материалов, написание текста; О.В.Л. — написание текста, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Groningen J.T., Hagen P., Tollenaar R.A., Tuynman J.B., Marang-van de Mheen P.J., Doornebosch P.G., Graaf E.J. Evaluation of a completion total mesorectal excision in patients after local excision of rectal cancer: A word of caution. *J. National Comprehensive Cancer Network*. 2018; 16 (7): 822–828. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7026.
2. Baik S.H., Kim N.K., Lim D.R., Hur H., Min B.S., Lee K.Y. Oncologic outcomes and perioperative clinicopathologic results after robot-assisted tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20 (8): 2625–2632. DOI: 10.1245/s10434-013-2895-8.
3. Lee L., de Lacy B., Gomez Ruiz M., Liberman A.S., Albert M.R., Monson J.R.T., Lacy A., Kim S.H., Atallah S.B. A multicenter matched comparison of transanal and robotic total mesorectal excision for mid and low-rectal

- adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 2019; 270 (6): 1110–1116. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002862.
4. McDermott F.D., Heeney A., Kelly M.E. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br. J. Surg.* 2015; 102 (5): 462–479. DOI: 10.1002/bjs.9697.
 5. Kawada K., Takahashi R., Hida K., Sakai Y. Impact of transanal drainage tube on anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection. *Intern. J. Colorectal Dis.* 2018; 33 (3): 337–340. DOI: 10.1007/s00384-017-2952-z.
 6. Hoshino N., Hida K., Sakai Y., Osada S., Idani H., Sato T., Saito N. Nomogram for predicting anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer. *Intern. J. Colorectal Dis.* 2018; 33 (4): 411–418. DOI: 10.1007/s00384-018-2970-5.
 7. Yang C.S., Choi G.S., Park J.S., Park S.Y., Kim H.J., Choi J.I., Han K.S. Rectal tube drainage reduces major anastomotic leakage after minimally invasive rectal cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2016; 18 (12): O445–O452. DOI: 10.1111/codi.13506.
 8. Borstlap W.A., Westerduin E., Aukema T.S., Bemelman W.A., Tanis P.J.; Dutch Snapshot Research Group. Anastomotic leakage and chronic presacral sinus formation after low anterior resection: results from a large cross-sectional study. *Ann. Surg.* 2017; 266 (5): 870–877. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002429.
 9. Nikolian V.C., Kamdar N.S., Regenbogen S.E., Morris A.M., Byrn J.C., Suwanabol P.A., Hendren S. Anastomotic leak after colorectal resection: a population-based study of risk factors and hospital variation. *Surgery.* 2017; 161 (6): 1619–1627. DOI: 10.1016/j.surg.2016.12.033.
 10. Rutkowski A., Olesiński T., Zajac L., Bednarczyk M., Szpakowski M. The risk of anastomotic leakage after anterior resection: retrospective analysis of 501 rectal cancer patients operated without protective stoma. *Minerva Chirurgica.* 2017; 72 (6): 491–498. DOI: 0.23736/S0026-4733.17.07411-9.
 11. Sasaki K., Ishihara S., Nozawa H., Kawai K., Hata K., Kiyomatsu T., Muro K. Successful management of a positive air leak test during laparoscopic colorectal surgery. *Digest. Surg.* 2018; 35 (3): 266–270. DOI: 10.1159/000480157.
 12. Blanco-Colino R., Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Techniques Coloproctol.* 2018; 22 (1): 15–23. DOI: 10.1007/s10151-017-1731-8.
 13. Wu Z., van de Haar R.C., Sparreboom C.L., Boersema G.S., Li Z., Ji J., Lange J.F. Is the intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage? A systematic review and meta-analysis. *Intern. J. Colorectal Dis.* 2016; 31 (8): 1409–1417. DOI: 10.1007/s00384-016-2616-4.
 14. Hirst N.A., Tiernan J.P., Millner P.A., Jayne D.G. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2014; 16 (2): 95–109. DOI: 10.1111/codi.12411.
 15. Eto K., Urashima M., Kosuge M., Ohkuma M., Noaki R., Neki K., Yanaga K. Standardization of surgical procedures to reduce risk of anastomotic leakage, reoperation, and surgical site infection in colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study of 1189 patients. *Intern. J. Colorectal Dis.* 2018; 33 (6): 755–762. DOI: 10.1007/s00384-018-3037-3.
 16. Blumetti J., Abcarian H. Management of low colorectal anastomotic leak: Preserving the anastomosis. *World J. Gastrointest. Surg.* 2015; 7 (12): 378–383. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i12.378.
 17. Boyce S.A., Harris C., Stevenson A., Lumley J., Clark D. Management of low colorectal anastomotic leakage in the laparoscopic era: more than a decade of experience. *Dis. Colon Rect.* 2017; 60 (8): 807–814. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000822.
 18. Mrak K., Uranitsch S., Pedross F., Heuberger A., Klingler A., Jagoditsch M., Tschmelitsch J. Diverting ileostomy versus no diversion after low anterior resection for rectal cancer: a prospective, randomized, multicenter trial. *Surgery.* 2016; 159 (4): 1129–1139. DOI: 10.1016/j.surg.2015.11.006.
 19. Shiomi A., Ito M., Maeda K., Kinugasa Y., Ota M., Yamaue H., Saito N. Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220 (2): 186–194. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.017.
 20. Anderin K., Gustafsson U.O., Thorell A., Nygren J. The effect of diverting stoma on postoperative morbidity after low anterior resection for rectal cancer in patients treated within an ERAS program. *Eur. J. Surg. Oncol. (EJSO).* 2015; 41 (6): 724–730. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.234.
 21. Trenti L., Galvez A., Biondo S., Solis A., Vallribera-Valls F., Espin-Basany E., Kreisler E. Quality of life and anterior resection syndrome after surgery for mid to low rectal cancer: A cross-sectional study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2018; 44 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.03.025.
 22. Park J., Danielsen A.K., Angenete E., Bock D., Martinez A.C., Haglund E., Rosenberg J. Quality of life in a randomized trial of early closure of temporary ileostomy after rectal resection for cancer (EASY trial). *Brit. J. Surg.* 2018; 105 (3): 244–251. DOI: 10.1002/bjs.10680.
 23. Herrle F., Sandra-Petrescu F., Weiss C., Post S., Runkel N., Kienle P. Quality of life and timing of stoma closure in patients with rectal cancer undergoing low anterior resection with diverting stoma: a multicenter longitudinal observational study. *Dis. Colon Rect.* 2016; 59 (4): 281–290. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000545.
 24. Anderin K., Gustafsson U.O., Thorell A., Nygren J. The effect of diverting stoma on long-term morbidity and risk for permanent stoma after low anterior resection for rectal cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. (EJSO).* 2016; 42 (6): 788–793. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.04.001.
 25. Maroney S., Chavez de Paz C., Duldulao M., Kim T., Reeves M.E., Kazanjian K.K., Garberoglio C. Complications of diverting ileostomy after low anterior resection for rectal carcinoma. *Am. Surg.* 2016; 82 (10): 1033–1037. DOI: 10.1177/000313481608201039.
 26. Kaiser A.M., Israelit S., Klaristenfeld D., Selvindoss P., Vukasin P., Ault G., Beart R.W. Morbidity of ostomy takedown. *J. Gastrointestinal. Surg.* 2008; 12 (3): 437–441. DOI: 10.1007/s11605-007-0457-8.
 27. Bhama A.R., Batool F., Collins S.D., Ferraro J., Cleary R.K. Risk factors for postoperative complications following diverting loop ileostomy takedown. *J. Gastrointestinal. Surg.* 2017; 21 (12): 2048–2055. DOI: 10.1007/s11605-017-3567-y.
 28. Янушкевич С.В., Янушкевич В.Ю. Протекция анастомозов в хирургии рака прямой кишки. *Новосты хир.* 2017; 25 (4): 412–420. [Januskevics S.V., Januskevics V.Y. Protection of an anastomosis in rectal cancer surgery. *Novosti khirurgii.* 2017; 25 (4): 412–420. (In Russ)]. DOI: 10.18484/2305-0047.2017.4.412.
 29. Xiao L., Zhang W.B., Jiang P.C., Bu X.F., Yan Q., Li H., Yu F. Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single-institution prospective randomized

study. *World J. Surg.* 2011; 35 (6): 1367–1377. DOI: 10.1007/s00268-011-1053-3.

30. Zhao W.T., Hu F.L., Li Y.Y., Li H.J., Luo W.M., Sun F. Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer. *World J. Surg.* 2013; 37 (1): 227–232. DOI: 10.1007/s00268-012-1812-9.

31. Nishigori H., Ito M., Nishizawa Y., Nishizawa Y., Kobayashi A., Sugito M., Saito N. Effectiveness of a transanal tube for the prevention of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *World J. Surg.* 2014; 38 (7): 1843–1851. DOI: 10.1007/s00268-013-2428-4.

32. Lee S.Y., Kim C.H., Kim Y.J., Kim H.R. Impact of anal decompression on anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2015; 400 (7): 791–796. DOI: 10.1007/s00423-015-1336-5.

33. Brandl A., Czipin S., Mittermair R., Weiss S., Pratschke J., Kafka-Ritsch R. Transanal drainage tube reduces rate and severity of anastomotic leakage in patients with colorectal anastomosis: a case controlled study. *Ann. Med. Surg.* 2016; 6: 12–16. DOI: 10.1016/j.amsu.2016.01.003.

34. Yang Y., Shu Y., Su F., Xia L., Duan B., Wu X. Prophylactic transanal decompression tube versus non-prophylactic transanal decompression tube for anastomotic leakage prevention in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2017; 31 (4): 1513–1523. DOI: 10.1007/s00464-016-5193-2.

35. Goto S., Hida K., Kawada K., Okamura R., Hasegawa S., Kyogoku T., Sakai Y. Multicenter analysis of tran-

sanal tube placement for prevention of anastomotic leak after low anterior resection. *J. Surg. Oncol.* 2017; 116 (8): 989–995. DOI: 10.1002/jso.24760.

36. Gurjar S.V., Forshaw M.J., Ahktar N., Stewart M., Parker M. Indwelling transanastomotic rectal tubes in colorectal surgery: a survey of usage in UK and Ireland. *Colorectal Dis.* 2007; 9 (1): 47–51. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.00969.x.

37. Adamova Z. Transanal tube as a means of prevention of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Visc. Med.* 2014; 30 (6): 422–426. DOI: 10.1159/000369569.

38. Hidaka E., Ishida F., Mukai S., Nakahara K., Takayanagi D., Maeda C., Kudo S.E. Efficacy of transanal tube for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection for rectal cancers: a retrospective cohort study in a single institution. *Surg. Endosc.* 2015; 29 (4): 863–867. DOI: 10.1007/s00464-014-3740-2.

39. Kim M.K., Won D.Y., Lee J.K., Kang W.K., Kim J.G., Oh S.T. Comparative study between transanal tube and loop ileostomy in low anterior resection for mid rectal cancer: a retrospective single center trial. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2015; 88 (5): 260–268. DOI: 10.4174/ast.2015.88.5.260.

40. Nishigori H., Ito M., Nishizawa Y. A novel transanal tube designed to prevent anastomotic leakage after rectal cancer surgery: the WING DRAIN. *Surg. Today.* 2017; 47 (4): 513–520. DOI: 10.1007/s00595-016-1392-7.

41. Hallbook O., Sjodahl R. Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. *Br. J. Surg.* 1996; 83: 60–62. DOI: 10.1002/bjs.1800830119.

Поражение сердца у пациентов с циррозом печени

Марина Владимировна Чистякова*, Анатолий Васильевич Говорин,
Татьяна Владимировна Калинкина

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

Реферат

В обзоре изложены современные представления о клиническом синдроме поражения сердца у пациентов с циррозом печени и формировании цирротической кардиомиопатии. Пациенты с циррозом печени нередко отмечают боли в области сердца, ощутимое сердцебиение, предъявляют жалобы на артериальную гипотензию и быструю утомляемость. При проведении эхокардиографии фракция выброса левого желудочка при циррозе печени в покое сохранена и снижается при стрессе. У части больных вирусным циррозом печени отмечают снижение глобальной деформации миокарда (наличие скрытой систолической дисфункции). Более выраженное нарушение диастолической функции левого желудочка регистрируют у пациентов с асцитом и больных с классами В и С по шкале Чайлда–Пью. У пациентов с асцитом чаще встречаются неблагоприятные варианты ремоделирования левого желудочка, увеличение полостей левых отделов сердца, дилатация лёгочной артерии и её ветвей. У больных циррозом печени происходят увеличение давления в системе лёгочной артерии, развитие портопупьмональной гипертензии и гепатопупьмонального синдрома. Развитие этих синдромов приводит к резкому снижению качества жизни больных при относительно сохранном функционировании печени и ухудшению прогноза для ортотопической трансплантации печени. Приблизительно у половины пациентов с циррозом печени отмечают электрофизиологические нарушения: удлинение интервала QT , тахикардию, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. На сегодняшний день нет клинических рекомендаций по лечению цирротической кардиомиопатии. Если у больного циррозом печени развивается клинически выраженная сердечная недостаточность, необходимы общие принципы ведения таких пациентов. Следует ограничивать использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и сердечных гликозидов. Неселективные β -адреноблокаторы в сочетании с нитратами уменьшают сердечный выброс и интервал QT . Применение К-канкреноатома, лизиноприла способствует обратному развитию структурно-функциональных изменений левого желудочка. Отмечено положительное влияние на кардиогемодинамику у больных вирусным циррозом печени противовирусной терапии. Известно, что эффективным лечением цирротической кардиомиопатии служит трансплантация печени, но это лечение может усугублять скрытую сердечную недостаточность. Таким образом, у больных циррозом печени происходит поражение сердца с формированием цирротической кардиомиопатии, при этом механизмы развития дисфункции миокарда до конца не изучены. Необходимо дальнейшее изучение развития синдрома для своевременной его диагностики и клинического вмешательства, чтобы улучшить выживаемость больных.

Ключевые слова: цирроз, лёгочная гипертензия, систолическая, диастолическая дисфункция.

Для цитирования: Чистякова М.В., Говорин А.В., Калинкина Т.В. Поражение сердца у пациентов с циррозом печени. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 342–346. DOI: 10.17816/KMJ2021-342.

Heart damage in patients with cirrhosis of the liver

M.V. Chistyakova, A.V. Govorin, T.V. Kalinkina
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

The review outlines the current understanding of the clinical syndrome of heart disease in patients with liver cirrhosis and the development of cirrhotic cardiomyopathy. Patients with cirrhosis of the liver often notice chest pain, palpitations, complaints of arterial hypotension and rapid fatigue. Echocardiography shows that the left ventricular ejection fraction in cirrhosis is preserved at rest and decreases under stress. In some patients with viral liver cirrhosis, there is a decrease in global myocardial deformation (the presence of latent systolic dysfunction).

More pronounced impairment of left ventricular diastolic function is recorded in patients with ascites and patients with Child–Pugh class B and C. In patients with ascites, unfavorable left ventricular remodeling, left heart cavities enlargement, dilatation of the pulmonary artery and its branches are more common. There is an increase in pulmonary artery pressure, the development of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis. The development of these syndromes leads to a sharp decrease in the quality of life of patients with relatively preserved liver function and a worsening of the prognosis for orthotopic liver transplantation. Approximately half of patients with liver cirrhosis have electrophysiological disorders: prolongation of the QT interval, tachycardia, supraventricular and ventricular extrasystoles. To date, there are no clinical guidelines for the management of cirrhotic cardiomyopathy. If a patient with liver cirrhosis develops clinically significant heart failure, then general principles of management of such patients are necessary. It is necessary to limit the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiac glycosides. The combined use of nonselective beta-blockers and nitrates reduce cardiac output and QT interval. The use of potassium canrenoate, lisinopril helps reverse the development of structural and functional changes in left ventricle. The positive effect of antiviral therapy on cardiac hemodynamics in patients with viral cirrhosis was noted. Liver transplantation is known to be an effective treatment for cirrhotic cardiomyopathy, but this treatment may worsen latent heart failure. Thus, in patients with liver cirrhosis, heart damage occurs with the development of cirrhotic cardiomyopathy, while the mechanisms of the development of myocardial dysfunction are not fully understood. Further studies of the development of the syndrome are required for timely diagnosis and clinical intervention to improve the survival of patients.

Keywords: cirrhosis, pulmonary hypertension, systolic, diastolic dysfunction.

For citation: Chistyakova M.V., Govorin A.V., Kalinkina T.V. Heart damage in patients with cirrhosis of the liver. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 342–346. DOI: 10.17816/KMJ2021-342.

Цирроз печени (ЦП) — одна из важных проблем в здравоохранении. Основными факторами, негативно влияющими на работу печени, являются токсические вещества, прежде всего алкоголь, а также рост заболеваемости вирусными гепатитами [1]. Больные ЦП погибают вследствие желудочно-кишечных кровотечений, пневмоний, а также в результате сердечно-сосудистой недостаточности.

Впервые установили поражение сердца у больных ЦП ещё в 50-х годах XX века [2]. Длительное время предполагали, что данные нарушения происходят в результате токсического влияния алкоголя на сердце, только в 1980-х годах появились первые сообщения о нарушении функций сердца при ЦП неалкогольной этиологии [3,4]. Установлено, что ЦП сопровождается нарушением функций сердца, данное расстройство было названо цирротической кардиомиопатией (ЦКМП) [5–10].

К главным диагностическим критериям ЦКМП относят признаки систолической дисфункции (снижение фракции выброса менее 55%), уменьшение прироста сердечного выброса в ответ на нагрузку, фармакологическую стимуляцию [11]. Признаки диастолической дисфункции: снижение отношения $E/A < 1$ (зависит от возраста), увеличение времени замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы более 200 мс, пролонгирование изоволюметрической релаксации более 80 мс. Дополнительные критерии ЦКМП: удлинение интервала QT , неадекватное повышение частоты сердечных

сокращений в ответ на нагрузку, электромеханическая диссинхрония, гипертрофия миокарда, увеличение концентрации тропонина I и мозгового натрийуретического пептида в крови и увеличение размеров левого предсердия [5,7].

ЦКМП чаще встречается у пациентов в возрасте от 45 до 60 лет. Значимыми факторами риска, влияющими на формирование ЦКМП, бывают этиология ЦП и возраст [5,7,11,12].

Пациенты с ЦП нередко отмечают боли в области сердца, ощутимое сердцебиение, предъявляют жалобы на артериальную гипотензию и быструю утомляемость [13].

По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка при ЦП в покое сохранена, её снижение проявляется лишь при стрессе (физиологическом, фармакологическом, физическом) [11]. У части пациентов с вирусным ЦП отмечают снижение глобальной и сегментарной деформации миокарда (наличие скрытой систолической дисфункции) [12].

Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков, по данным многочисленных исследований, развивается у больных ЦП вследствие фиброза, гипертрофии, субэндокардиального отёка и изменения структуры коллагена миокарда [13]. Более выраженное нарушение диастолы регистрируют у пациентов с асцитом и больных с классами В и С по шкале Чайлда–Пью [14–16].

Морфофункциональные изменения сердца у больных вирусным ЦП зависят от наличия асцита. У пациентов с асцитом чаще встреча-

ются неблагоприятные варианты ремоделирования левого желудочка, увеличение размеров левых предсердия и желудочка [7, 12, 17]. Кроме того, происходят структурно-функциональные изменения правых отделов (дилатация правых желудочка и предсердия, утолщение стенки правого желудочка), формируется дилатация лёгочной артерии и её ветвей [12]. У больных ЦП увеличивается давление в системе лёгочной артерии с развитием портопультмональной гипертензии вследствие грубых изменений в сосудистом русле лёгких на фоне портальной гипертензии, формируется гепатопультмональный синдром в результате артериальной гипоксемии и внутрилёгочной сосудистой дилатации [17]. Развитие этих синдромов приводит к резкому снижению качества жизни больных при относительно сохранном функционировании печени и ухудшению прогноза для ортотопической трансплантации печени [18].

Приблизительно у половины больных ЦП развиваются электрофизиологические нарушения: удлинение интервала QT (более 400 мс), тахикардия, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Эти нарушения опасны в плане развития желудочковой аритмии и внезапной смерти [10, 12]. Известно, что после лечения β -адреноблокаторами или проведения пересадки печени возможна нормализация удлинённого интервала QT [19]. Кроме того, в литературе показано, что у больных ЦП с удлинённым интервалом QT установлено существенное увеличение временного промежутка между электрической и механической систолой желудочков — такая электрическая диссинхрония способствует дальнейшему ухудшению сократимости миокарда [10].

У больных ЦП нарушен хронотропный ответ: отсутствие должного увеличения частоты сердечных сокращений в ответ на активацию симпатической нервной системы и потребность в усилении сердечного выброса. Проба Вальсальвы, ментальный стресс, физическая, фармакологическая нагрузка не приводят к достаточному повышению частоты сердечных сокращений. Низкая вариабельность ритма сердца сопровождается риском послеоперационных осложнений после трансплантации печени [9, 19, 20].

Показано, что у пациентов с ЦП увеличивается концентрация в крови тропонина I и мозгового натрийуретического пептида — параметров, характеризующих формирование сердечной недостаточности [7].

По данным многочисленных исследований известно, что нарушение функций сердца при

ЦП происходит вследствие дефектов функционирования и плотности β -адренергических рецепторов, уменьшения концентрации Gs-белка в результате повышения проницаемости клеточной мембраны и плотности тока калиевых каналов, а также вследствие повышения активности оксида азота, оксида углерода, ядерного фактора κB и дисбаланса каннабиноидных рецепторов [7, 15, 16].

На сегодняшний день нет клинических рекомендаций по лечению ЦКМП. Между тем, известно, что методы хирургического вмешательства для лечения и контроля над портальной гипертензией могут привести к значительному ухудшению гемодинамики с появлением фатальных нарушений ритма, ишемии миокарда и отёка лёгких [8, 10].

Если у больного развивается клинически выраженная сердечная недостаточность, необходимы общие принципы ведения таких пациентов. Следует ограничить использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (в результате периферической вазодилатации), сердечных гликозидов. Для профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода применяют неселективные β -адреноблокаторы с нитратами. В работах показано, что комбинация этих препаратов уменьшает сердечный выброс и интервал QT [8, 10, 19, 20]. Установлено положительное влияние на ремоделирование миокарда и улучшение диастолической функции левого желудочка применение К-канкреноата у пациентов с ЦП [21].

Необходимо отметить, что у трети больных вирусным ЦП противовирусная терапия препаратами интерферона в комбинации с рибавирином в течение года оказывала положительное влияние на некоторые морфофункциональные параметры сердца (отмечены снижение массы миокарда левого желудочка, уменьшение размера левого предсердия и систолического давления в лёгочной артерии) [12, 17, 22].

Эффективным лечением ЦКМП служит трансплантация печени, после операции у больных восстанавливаются функции сердца [23]. Между тем, проведение ортотопической трансплантации печени может ухудшать скрытую сердечную недостаточность [24]. По этой причине перед таким лечением необходимо тщательное обследование каждого пациента: рекомендованы электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, пробы с нагрузкой, коронарография по показаниям.

Таким образом, у больных ЦП происходит поражение сердца с формированием ЦКМП,

при этом механизмы развития дисфункции миокарда до конца не изучены. Необходимо дальнейшее изучение развития этого синдрома для своевременной его диагностики и клинического вмешательства, чтобы улучшить выживаемость больных.

Участие авторов. М.В.Ч. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, диагностические исследования, обзор литературы, написание текста; А.В.Г. — анализ полученных данных, написание текста; Т.В.К. — сбор и обработка материалов, обзор литературы, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Hepatitis Report 2017*. Geneva: World Health Organization. 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (access date: 07.12.2020).
2. Kowalski H.J., Abelman W.H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1953; 32: 1025–1033. DOI: 10.1172/JCI102813.
3. Lee S.S., Marty J., Mantz J., Samain E., Braillon A., Lebrec D. Desensitization of myocardial β -adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology*. 1990; 12: 481–485. PMID: 2169452.
4. Ingles A.C., Hernandez I., Garcia-Estan J., Quesada T., Carbonell L.F. Limited cardiac preload reserve in conscious cirrhotic rats. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (6): H1912–H1917. DOI: 10.1152/ajpheart.1991.260.6.H1912.
5. Belay T., Gress T., Sayyed R. Cirrhotic cardiomyopathy among patients with liver cirrhosis. *Open J. Gastroenterol.* 2013; 3 (8): 344–348. DOI: 10.4236/ojgas.2013.38060.
6. Møller S., Wiese S., Halgreen H., Hove J.D. Diastolic dysfunction in cirrhosis. *Heart Failure Rev.* 2016; 2 (15): 599–610. DOI: 10.1007/s10741-016-9552-9.
7. Солнышков С.К., Калинина О.В., Лебедева А.В., Волкова С.А. Цирротическая кардиомиопатия. *Вестн. Ивановской мед. акад.* 2017; 22 (3): 44–51. [Solnyshkov S.K., Kalinina O.V., Lebedeva A.V., Volchkova S.A. Cirrhotic cardiomyopathy. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2017; 22 (3): 44–51. (In Russ.)]
8. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017; 65 (1): 310–335. DOI: 10.1002/hep.28906.
9. Gallegos-Orozco J.F., Charlton M.R. Predictors of cardiovascular events after liver transplantation. *Clin. Liver.* 2017; 21 (2): 367–379. DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.009.
10. Изуит А.А. Удлинения интервала QT у пациентов с циррозом печени. *Смоленский мед. альманах*. 2020; (1): 141–143. [Izuit A.A. Features of QT interval in patients with liver cirrhosis. *Smolenskiy meditsinskiy almanakh*. 2020; (1): 141–143. (In Russ.)]
11. Окурлу А.Ф., Салимова Л.М., Баймяшкина А.А. Удлинения интервала QT как маркер тяжести цирроза печени. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2020; 13 (2): 46–49. [Okurlu A.F., Salimova L.M., Baimyashkina A.A. QT interval prolongation as a marker of liver cirrhosis severity. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020; 13 (2): 46–49. (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).46-49.
12. Чистякова М.В., Говорин А.В., Пархоменко Ю.В. Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2019; 15 (2): 204–208. [Chistyakova M.V., Govorin A.V., Parkhomenko Yu.V. Remodeling of the pulmonary circulation in patients with viral liver cirrhosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15 (2): 204–208. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-204-208.
13. Ma Z., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996; 24 (2): 451–459. DOI: 10.1002/hep.510240226.
14. Пешкова С.В., Чистякова М.В., Баркан В.С. Вариабельность ритма сердца у больных с вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока. *Мед. алфавит*. 2019; 1 (8): 26–29. [Peshkova S.V., Chistyakova M.V., Barcan V.S. Variability of heart rhythm in patients with viral cirrhosis depending on types of portal blood flow. *Medical alphabet*. 2019; 1 (8): 26–29. (In Russ.)] DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-8(383)-26-29.
15. Alqahtani S.A., Fouad T.R., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28 (1): 59–69. DOI: 10.1055/s-2008-1040321.
16. Liu H., Ma Z., Lee S.S. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology*. 2000; 118 (5): 937–944. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70180-6.
17. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Роль лёгочной гипертензии в развитии цирротической кардиомиопатии. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2017; 13 (3): 357–362. [Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. Role of pulmonary hypertension in the development of cirrhotic cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13 (3): 357–362. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-357-362.
18. Krowka M.J., Mandell M.S., Ramsay M.A., Kawut S.M., Fallon M.B., Manzarbeitia C., Pardo M.Jr., Marotta P., Uemoto S., Stoffel M.S., Benson J.T. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl.* 2004; 10 (2): 174–182. DOI: 10.1002/lt.20016.
19. Кузьмина Ю.С., Жмуров В.А., Мищенко Т.А., Рогожкина Ю.А. Методы диагностики и коррекции гепатокардиального синдрома у пациентов с циррозом печени. *Мед. наука и образование Урала*. 2020; 21 (2): 10–15. [Kuzmina Yu.S., Zhmurov V.A., Mishchenko T.A., Rogozhkina Yu.A. Methods of diagnosis and correction of hepatocardial syndrome in patients with liver cirrhosis. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2020; 21 (2): 10–15. (In Russ.)] DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-2-10-15.
20. Zambruni A., Trevisani F., Di Micoli A., Savelli A., Berzigotti A., Bracci E., Caraceni P., Domenicali M., Feline P., Zoli M., Bernardi M. Effect of chronic β -blockage on QT interval in patients with liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2008; 48: 415–421. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.012.
21. Жмуров В.А., Кузьмина Ю.С., Мищенко Т.А., Жмуров Д.В., Ляпина М.В., Каземов В.В., Жмурова Е.А., Алекберов Р.И., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для коррекции гепатокардиального синдрома у пациентов с циррозом печени. *Уральский мед. ж.* 2020; (8): 44–48. [Zhmurov V.A., Kuzmina Y.S., Mishchenko T.A., Zhmurov D.V., Lyapina M.V., Kazemov V.V., Zhmurova E.A., Alekberov R.I., Smetanin E.I., Seipilov A.A. Application of angiotensin-converting enzyme inhibitors for correction of hepatocardial syndrome in patients with liver cirrhosis. *Ural'skiy med. zh.* 2020; (8): 44–48. (In Russ.)]

lov A.A. The use of angiotensin converting enzyme inhibitors to correct hepatocarcinoma syndrome in patients with liver cirrhosis. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; (8): 44–48. (In Russ.)] DOI: 10.25694/URMJ.2020.08.34.

22. Чистякова М.В., Радаева Е.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В. Кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим активным вирусным гепатитом и эффективность противовирусной терапии. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (11): 3859. [Chistyakova M.V., Radaeva E.V., Zaytsev D.N., Govorin A.V. Cardiac hemodynamic disorders in patients with active chronic viral hepatitis and the effectiveness of antiviral therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (11): 3859. (In Russ.)] DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-3859.

23. Torregrosa M., Aguade S., Dos L. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J. Hepatol.* 2005; 42 (1): 68–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.09.008.

24. Григоренко Е.А., Митьковская Н.П., Руммо О.О. Факторы, определяющие жизненный прогноз заболевания у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. *Сибирский ж. клин. и эксперим. мед.* 2020; 35 (1): 70–79. [Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P., Rummo O.O. Prognostic factors for survival of patients on the liver transplant waiting list. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny*. 2020; 35 (1): 70–79. (In Russ.)] DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-70-79.

Современные представления о маловесном плоде и замедлении роста плода

Ольга Владимировна Яковлева*, Ирина Евгеньевна Рогожина,
Татьяна Николаевна Глухова

Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского, г. Саратов, Россия

Реферат

Цель исследования — изучение состояния проблемы формирования маловесного к сроку гестации плода и замедления роста плода за последние 5 лет. Проведён обзор рандомизированных исследований базы данных PubMed за период 2015–2020 гг. Экспертами достигнуты соглашения в вопросах определения диагностических критериев маловесного к сроку гестации плода и замедления роста плода, создана клинически обоснованная классификация, разработаны основные стратегии мониторингования. Ввиду разного патогенеза замедление роста плода разделено на раннее и позднее. Алгоритм наблюдения включает тесты, показавшие более высокую чувствительность и специфичность. Нет единого стандарта для медианы массы тела и окружности живота плода, показателей нормативного диапазона доплерометрии. С целью профилактики формирования маловесного к сроку гестации плода и замедления роста плода рекомендованы отказ от курения, приём ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг в группе высокого риска по возникновению преэклампсии. Алгоритм ведения беременных включает ультразвуковое исследование с доплерометрией кровотока в пупочной артерии, проведение кардиотокографии. При возникновении указанной патологии до 32 нед беременности дополнительно исследуют кровоток в венозном протоке, а после 32 нед беременности — кровоток в средней мозговой артерии с подсчётом цереброплацентарного соотношения. Разработаны показатели доплерометрии и кардиотокографии, служащие критериями для досрочного прерывания беременности, предложены мероприятия, улучшающие неонатальные исходы — профилактика респираторного дистресс-синдрома в 24–34 нед беременности, а также проведение магнезиальной терапии с целью нейтропротекции плода. Нерешёнными остаются проблемы профилактики замедления роста плода и алгоритм наблюдения за беременными, не имеющими факторов риска формирования маловесного к сроку гестации плода, тактики ведения и показаний к родоразрешению при замедлении динамики прироста веса плода.

Ключевые слова: маловесный плод, замедление роста плода, алгоритм ведения.

Для цитирования: Яковлева О.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Современные представления о маловесном плоде и замедлении роста плода. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 347–354. DOI: 10.17816/KMJ2021-347.

Modern concepts of low birth weight and fetal growth restriction

O.V. Yakovleva, I.E. Rogozhina, T.N. Glukhova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Abstract

The aim of this work is to study the state of the problem of the development of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction over the past 5 years. A review of randomized trials of the PubMed database for the period of 2015 to 2020 was carried out. Experts reached an agreement on the definition of diagnostic criteria for small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction, a clinically valid classification was created, and the main monitoring strategies were developed. Due to the different pathogenesis, fetal growth restriction is divided into early and late. The observation algorithm includes tests that have shown higher sensitivity and specificity. There is no single standard for the median weight and abdominal circumference of a fetus, indicators of the reference range for fetal Doppler. Smoking cessation and taking acetylsalicylic acid at a dose of 150 mg at high risk of preeclampsia is recommended to prevent the small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. The pregnancy management

algorithm includes Doppler ultrasound examination of the umbilical artery, cardiotocography. If this pathology occurs before 32 weeks of pregnancy, the blood flow in ductus venosus is additionally examined, and after 32 weeks of pregnancy, the middle cerebral artery blood velocities and cerebroplacental ratio are assessed. Indicators of Doppler velocimetry and cardiotocography, which serve as criteria for early termination of pregnancy, are developed, measures are proposed to improve neonatal outcomes — prevention of respiratory distress syndrome at 24–34 weeks of gestation, as well as magnesium therapy for fetal neuroprotection. The problems of preventing fetal growth restriction and the algorithm for monitoring pregnant women who do not have risk factors for small-for-gestational-age fetus, management tactics and indications for delivery while slowing fetal weight gain remain unresolved.

Keywords: low birth weight, fetal growth restriction, management algorithm.

For citation: Yakovleva O.V., Rogozhina I.E., Glukhova T.N. Modern concepts of low birth weight and fetal growth restriction. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 347–354. DOI: 10.17816/KMJ2021-347.

Введение. Частота маловесного к сроку гестации плода (МП) составляет 8,2–10,9% [1–3]. Данная патология — вторая по частоте причина детской заболеваемости и смертности после преждевременных родов [3, 4]. При МП частота мертворождения в 6 раз выше, чем при соответствии массы тела плода гестационному сроку (1,8 и 0,3% соответственно) [2]. Не выявленный МП повышает частоту антенатальной гибели в 8 раз [5]. Младенческая смертность также выше в группе МП, чем при соответствии массы тела плода гестационному сроку (0,60 и 0,16 % соответственно) [2].

Замедление роста плода (ЗРП) встречается у 5,0–17,6% беременных, частота этого синдрома у недоношенных выше (15,7–22%) [4, 6–8]. При одноплодной беременности ЗРП бывает значимой составной частью высоких перинатальных потерь (5,4%), особенно в 28–31-ю неделю беременности (13,2%) [4, 9]. ЗРП идентифицировали в 43% необъяснимых мертворождений [10]. ЗРП ассоциировано с высокой частотой осложнений в раннем неонатальном периоде: врождённой пневмонии — 13,8% [оценка риска (ОР) 5,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–26,7], респираторного дистресс-синдрома — 12,1%, внутрижелудочковых кровоизлияний — 6,9% (ОР 5,1; 95% ДИ 1,6–47,1) [7, 10, 11]. Для детей с ЗРП характерно развитие метаболического синдрома: инсулинорезистентности, гиперинсулинемии (ОР 4,75; ДИ 95% 1,22–18,44), артериальной гипертензии и ожирения [2, 5, 7, 10, 12]. Нами проведён обзор рандомизированных исследований базы данных Национальной библиотеки медицины США PubMed с 2015 по 2020 гг.

Достигнут консенсус по определению МП и ЗРП [3, 5, 7, 13–17]. Диагноз МП устанавливают при массе тела плода менее 10-го перцентиля [3, 4, 7, 8, 13–17]. Из них 18–22% — конституционально маленькие дети [5, 6]. Новорождённый с ЗРП может родиться с нормальным весом, но при этом на протяжении гестации (чаще это III триместр) отмечают недостаточную динами-

ку прироста предполагаемой массы тела плода (ПМП) и окружности живота из-за плацентарной недостаточности [5, 7, 13–21].

ЗРП разделяют на раннее и позднее [4–6, 8, 18, 19]. К раннему ЗРП (до 32-й недели) относят плод с ПМП или окружностью живота менее 3-го перцентиля, а также с ПМП или окружностью живота менее 10-го перцентиля в сочетании с пульсационным индексом (ПИ) в маточной артерии и/или пупочной артерии (ПА) более 95-го перцентиля [4, 6, 18, 19]. К позднему ЗРП (после 32-й недели) относят плод с ПМП или окружностью живота менее 3-го перцентиля, имеющий не менее двух следующих критериев:

- ПМП или окружность живота менее 10-го перцентиля;
- ПМП или окружность живота более 2 стандартных отклонений;
- цереброплацентарное соотношение менее 5-го перцентиля;
- ПИ в ПА более 95-го перцентиля [6, 18, 19].

Ряд исследователей считают целесообразным выделять группу высокого риска МП/ЗРП (ОР >2,0) и низкого риска (ОР <2,0) [9, 22].

К высокому риску относят мертворождение в анамнезе (ОР 6,4; 95% ДИ 0,78–52,56), антифосфолипидный синдром (ОР 6,22; 95% ДИ 2,43–16,0), манифестный сахарный диабет (ОР 6,0; 95% ДИ 1,5–2,3), почечную недостаточность (ОР 5,3; 95% ДИ 2,8–10) [9]. Значимыми считают рождение в прошлом маловесных детей (ОР 3,9; 95% ДИ 2,14–7,12), указание на вес отца ребёнка при рождении менее 10-го перцентиля (ОР 3,47; 95% ДИ 1,17–10,27) или самой беременной (ОР 2,64; 95% ДИ 2,28–3,05) [9]. Старший репродуктивный возраст (ОР 3,2; 95% ДИ 1,9–5,4) оказался более значим, чем хроническая артериальная гипертензия (ОР 2,5; 95% ДИ 2,1–2,9) [9].

К группе низкого риска относят следующие факторы: значения ассоциированного с беременностью протеина А в плазме крови менее

10-го перцентиля (ОР 1,96; 95% ДИ 1,58–2,43), несбалансированное питание матери (ОР 1,9; 95% ДИ 1,3–2,8), первые роды (ОР 1,89; 95% ДИ 1,82–1,96), экстракорпоральное оплодотворение (ОР 1,6; 95% ДИ 1,3–2,0), ожирение (ОР 1,55; 95% ДИ 1,3–1,7), курение (ОР 1,54; 95% ДИ 1,39–1,7), преэклампсия в анамнезе (ОР 1,31; 95% ДИ 1,19–1,44), интергенетический интервал менее 6 мес (ОР 1,26; 95% ДИ 1,18–1,33) или более 60 мес (ОР 1,29; 95% ДИ 1,2–1,39) [9, 22–24].

Раннее начало ЗРП выявляют в 30% случаев [11]. Раннее ЗРП обусловлено неполноценной инвазией трофобласта в миометриальный сегмент спиральных артерий и сосудистой аномалией третичных котиледонов, в результате чего в дальнейшем формируются системная эндотелиальная дисфункция и преэклампсия [4–6, 8, 18]. Раннее тяжёлое ЗРП приводит к тяжёлой гипоксии и/или антенатальной гибели плода [4, 8, 11], поэтому ведение беременности становится сложной задачей и направлено на достижение наилучшего баланса между риском нахождения плода в матке и осложнениями, обусловленными недоношенностью [4, 6, 8]. До 20% случаев раннего ЗРП связано с патологией плода или хромосомной патологией, что требует детального ультразвукового исследования (УЗИ) и решения вопроса о хромосомном типировании плода [3, 9, 11, 18].

Ведущий патогенетический механизм позднего ЗРП (составляет 70–80%) — нарушение маточно-плацентарного кровотока, что проявляется в перераспределении плодового кровотока с преимущественной перфузией головного мозга плода, расширением церебральных сосудов [4, 6, 8, 10, 18]. Не распознанное вовремя позднее ЗРП становится основной причиной необъяснимых мертворождений при беременности с исходно низким перинатальным риском [4, 6, 8]. Позднее ЗРП характеризуется аномальными показателями доплерометрии в средней мозговой артерии с нормальным или минимально повышенным сопротивлением в ПА [6, 11, 25]. Только в 46% случаев при поздней форме ЗРП выявляют нарушение кровотока в ПА [6].

Для комплексной оценки состояния плода предложено несколько методов. Установлено, что измерение высоты дна матки имеет ограниченную точность для выявления плода с МП/ЗРП (чувствительность 19–21%, специфичность 98%) [22]. Оценку движений плода широко используют для мониторингирования его благополучия и чаще всего проводят на основе субъективного восприятия матери [6, 9, 15]. Однако большинство национальных соглаше-

ний не включили в алгоритм наблюдения тест оценки движений плода [1, 4, 5, 10, 19, 22, 25–27].

Компьютеризированная кардиотокография имеет высокий уровень ложноположительных результатов (до 50%) для прогнозирования неблагоприятных исходов и с большей вероятностью обнаруживает острые гипоксические события, чем хронические состояния [4, 28]. Тем не менее, в антенатальный период рекомендуют проводить её регулярно при подозрении на плацентарную недостаточность [4, 23, 28, 29]. Предложено несколько схем УЗИ-наблюдения для беременных высокого риска:

- два дополнительных исследования в 28–30 нед и 34–36 нед беременности [9];
- сканирование каждые 2–4 нед до родоразрешения с 24-й недели беременности [19, 22];
- сканирование каждые 2–3 нед, начиная с 28 нед гестации [4, 15, 23].

Допплерометрическое исследование кровотока в маточной артерии выявляет до 60% риска плацентарных осложнений [15, 30, 31]. Ряд национальных руководств не включает доплерометрию кровотока в маточной артерии в алгоритм диагностики и мониторинга в III триместре беременности [4–6, 15, 25, 27]. Ведение беременных с МП/ЗРП включает доплерометрию кровотока в ПА, так как это снижает перинатальную смертность у беременных с высоким риском (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52–0,98) и частоту мертворождения (ОР 0,65; 95% ДИ 0,41–1,04) [15, 23, 29, 32].

Оценка ПИ в ПА имеет высокую прогностическую ценность (60%), поскольку его изменения напрямую коррелируют с наступлением острой внутриутробной гипоксии в течение 7 дней [4]. При раннем ЗРП ухудшение доплерометрических параметров происходит последовательно и прогрессивно. Первым изменяется ПИ в ПА, и только вторично меняются показатели в средней мозговой артерии [32].

Между первыми УЗИ-находками, свидетельствующими о манифестации ранней формы ЗРП, и терминальным повреждением головного мозга плода (выявляемого по кардиотокографическим признакам акушерской катастрофы) существует отрезок времени, на протяжении которого можно обнаружить периферическую вазоконстрикцию с изменениями кровотока в ПА, исчезновение конечного диастолического компонента кровотока или же появление реверсного кровотока в ПА, исчезновение а-волны в венозном протоке, диастолическую и систолическую сердечную недостаточность и перегрузку предсердной венозной системы (отрицательная а-волна в венозном протоке) [4, 25].

Диастолический нулевой кровоток и обратный диастолический кровоток, особенно в ПА, связаны с плохим перинатальным исходом при наличии ЗРП (с чувствительностью и специфичностью 60%), которое не зависит от гестационного срока [4, 6, 15, 27].

Несколькими национальными руководствами предложен алгоритм наблюдения за показателями доплерометрии в ПА при МП/ЗРП. Если результаты доплерометрии в ПА в норме, то в случае выявления ПМП менее 10-го перцентиля повторное контрольное исследование проводят не реже чем каждые 2 нед [3, 15]; при замедлении кровотока в ПА более 95-го перцентиля или ПМП менее 3-го перцентиля — еженедельно [4, 6, 9, 15, 27]; при диастолическом нулевом кровотоке в ПА — каждые 2 дня [3, 4, 6, 15].

ПИ в средней мозговой артерии менее 5-го перцентиля считают маркёром вазодилатации в головном мозге даже в случае нормального показателя ПИ в ПА [1, 15, 26, 27]. Патологические результаты доплеровского исследования средней мозговой артерии при позднем ЗРП повышают риск неблагоприятного перинатального исхода [4, 5, 21, 23, 25]. Показатели в средней мозговой артерии особенно ценны для идентификации и прогнозирования неблагоприятного исхода позднего ЗРП, независимо от результатов исследования в ПА, которые часто в этих случаях находятся в пределах нормы [6, 21].

Цереброплацентарное соотношение можно использовать для мониторинга ЗРП, так как низкий его показатель считают независимым предиктором мертворождения и перинатальной смертности ($p < 0,001$) [20]. Изменение цереброплацентарного соотношения может наступить до того, как ПИ в средней мозговой артерии выйдет за пределы нормальных значений, поскольку это соотношение служит более ранним маркёром диагностики церебральной вазодилатации [21, 33]. Изменённые значения цереброплацентарного соотношения повышают вероятность комбинированных неблагоприятных перинатальных исходов: тяжёлой асфиксии (25–45%), перинатальной смертности (2–7,4%) [21, 25, 33]. При этом нормальное цереброплацентарное соотношение снижает эти показатели до 17 и 0,2% соответственно [21, 25, 33].

При прогнозировании мертворождения в III триместре беременности комбинация показателей с учётом перцентильных значений ПМП, ПИ в ПА, цереброплацентарного соотношения позволяет достигать точности 88% (95% ДИ 77–99) при чувствительности теста 66,7% и специфичности 92,1% [20]. Если в III триме-

стре акушер-гинеколог при выборе срока и метода родоразрешения в своих расчётах опирается только на доплерометрические показатели фетоплацентарного кровотока, с большей долей вероятности плод с поздним ЗРП будут не оценён, «упущен», а потенциальные осложнения будут непредсказуемыми [3, 21, 23, 33].

Мониторинг раннего ЗРП должен включать доплерографию в венозном протоке [8, 15, 25]. Отсутствие или перевёрнутая а-волна на доплеровской сонограмме венозного протока указывают на явную ацидемию и риск гибели плода [8, 15, 25, 29]. Для позднего ЗРП изменения в венозном протоке не характерны [6]. Поставить вопрос о родоразрешении на сроках менее 32 нед беременности необходимо в том случае, когда есть нарушения кровотока в венозном протоке [4, 6, 15, 22, 25].

Достигнут консенсус национальных руководств по показаниям по данным доплерометрии для досрочного прерывания беременности при МП/ЗРП [4, 8, 15, 25]:

- наличие обратного диастолического кровотока в ПА — с 32⁺⁰ недель беременности;
- диастолический нулевой кровоток в ПА — не позже 34⁺⁰ недель беременности;
- ПИ в ПА >95-го перцентиля — не позже 37⁺⁰ недель беременности;
- ПИ в венозном протоке >95-го перцентиля — после 26⁺⁰ недель беременности;
- диастолической нулевой кровоток/обратный диастолический кровоток в венозном протоке — после 26⁺⁰ недель беременности;
- в средней мозговой артерии ПИ <5-го перцентиля — не позже 37⁺⁰ недель беременности;
- цереброплацентарное соотношение <5-го перцентиля — не позже 37⁺⁰ недель беременности;
- при изолированном МП (нормальные результаты доплерометрии, нет дополнительных факторов риска) — в 38⁺⁰ недель беременности [1, 4–6, 15, 22, 25–27].

Все методы, направленные на предотвращение ЗРП, относятся к ранней форме, обусловленной преэклампсией [4, 19, 22, 34]. Рекомендована профилактика низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (100–150 мг/сут) с 13–16 нед до 36 нед беременности, что обеспечивает 60% снижение частоты развития преэклампсии [19, 22]. При начале приёма ацетилсалициловой кислоты до 16 нед беременности отмечают значительное снижение частоты умеренной преэклампсии (ОР 0,57; 95% ДИ 0,43–0,75; $p < 0,001$), тяжёлой преэклампсии (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26–0,83; $p = 0,009$) и ЗРП (ОР 0,56; 95% ДИ 0,44–0,70; $p < 0,001$) [34].

Были предприняты попытки профилактики преэклампсии и ЗРП низкомолекулярными гепаринами [35,36]. Установлено, что применение ацетилсалициловой кислоты в сочетании с низкомолекулярными гепаринами не уменьшает частоту опосредованных плацентой осложнений (включая преэклампсию и ЗРП) по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (ОР 1,19; 95% ДИ 0,53–2,64) [35].

При диагностированном ЗРП нет убедительных данных, свидетельствующих об эффективных методах коррекции [3,4]. Не установлена эффективность госпитализации с соблюдением постельного режима, изменений диеты, приёма пищевых добавок, назначения прогестерона, сосудорасширяющих препаратов [3,6,9,28]. Сомнительна эффективность назначения кислородотерапии при ЗРП [9]. Установлена эффективность отказа от курения, при повышенном риске преэклампсии — назначения ацетилсалициловой кислоты [3,4,6,9,25,28,37].

К мероприятиям, улучшающим неонатальные исходы, относят проведение профилактики респираторного дистресс-синдрома глюкокортикоидами в срок 24⁺⁰ до 34⁺⁰ недель беременности при ожидаемом родоразрешении в течение 7 дней; использование нейропротекции магния сульфатом при ожидаемом родоразрешении в течение 1 сут в срок от 24⁺⁰ до 34⁺⁰ недель беременности [3,4,6,28].

Достигнуты определённые соглашения относительно сроков родоразрешения при МП/ЗРП в зависимости от показателей УЗИ [4]. При МП происходит рост частоты мертворождений с 38-й недели беременности, поэтому рекомендуют проведение преиндукции и родоразрешение на сроке от 37⁺⁰ до 39⁺⁰ недель беременности под контролем компьютеризированной кардиотокографии [3,4,6]. Такая тактика позволяет при МП снизить перинатальную смертность без увеличения частоты оперативного родоразрешения [4,5,27,38,39].

В случае позднего ЗРП сроки родоразрешения варьируют в зависимости от тяжести изменений показателей доплерометрии и компьютеризированной кардиотокографии. Национальными соглашениями рекомендовано в случае ПИ в ПА >95-го перцентиля родоразрешение в 36⁺⁰–37⁺⁰ недель беременности; при диастолическом нулевом кровотоке в ПА — в 33⁺⁰–34⁺⁰ недели; при обратном диастолическом кровотоке в ПА — в 30⁺⁰–32⁺⁰ недели беременности [3,4,6]. При выявлении в средней мозговой артерии ПИ <5-го перцентиля — не позже 37⁺⁰–38⁺⁰ недель беременности; при выявлении цереброплацентарного соотношения

<5-го перцентиля — не позже 37⁺⁰ недель беременности [4].

Сочетание массы тела плода менее 10-го перцентиля с олигогидрамнионом, преэклампсией, хронической артериальной гипертензией — показание к родоразрешению с 34⁺⁰ до 37⁺⁶ недель беременности [4,6].

При раннем ЗРП принята следующая тактика: сроки беременности 22⁺⁰–23⁺⁶ недели беременности не рассматривают как возможные для прерывания беременности в интересах плода; в 24⁺⁰–25⁺⁶ недель беременности подход индивидуален; в 26⁺⁰–31⁺⁶ показано досрочное оперативное родоразрешение в случае выявления в венозном протоке диастолического нулевого кровотока/обратного диастолического кровотока [4,40].

Данные компьютеризированной кардиотокографии при раннем ЗРП могут быть показаниями для оперативного родоразрешения при повторяющихся децелерациях, STV <2,6 мс¹ в 26⁺⁰–28⁺⁶ недель беременности и STV <3,0 мс в 29⁺⁰–31⁺⁶ недель беременности [4,40]. При критических показателях STV менее 2,6 мс в сроки 26–29 нед и менее 3,0 мс в 29–32 нед беременности прогноз существенно ухудшается [4,40].

Принимая во внимание наличие тяжёлой плацентарной недостаточности, в большинстве случаев раннего ЗРП показано плановое кесарево сечение [4,40]. Данная тактика позволяет минимизировать отрицательное влияние доношенности на новорождённого и улучшить показатели состояния здоровья детей в возрасте до 2 лет [4,40]. Оперативное родоразрешение показано при диастолическом нулевом кровотоке/обратном диастолическом кровотоке в ПА с предварительно проведённой при необходимости профилактикой дистресс-синдрома плода [3,4].

Заключение. МП/ЗРП остаются сложными акушерскими проблемами с низкими показателями выявления, ограниченными возможностями профилактики и отсутствием доказанного эффективного лечения. Позиции научных сообществ достигли определённого соглашения в вопросах диагностических критериев МП/ЗРП, рекомендована клинически обоснованная классификация ЗРП, разработаны основные стратегии мониторингирования как группы высокого риска, так и беременных с МП/ЗРП [41].

Ряд исследователей считают МП конституционально здоровыми [42–44]. Нет единого стандарта для медианы не только ПМП/

¹STV (от англ. short-term variation) — внутриминутная вариабельность ритма.

окружности живота, но и показателей доплерометрии, а также их нормативного диапазона [4,6,25,42,45–49]. Нерешёнными остаются вопросы ведения беременности с ПМП/окружностью живота плода более 10-го перцентиля, но с уменьшением прироста массы тела плода [50].

Учитывая то обстоятельство, что в каждом втором случае ребёнок с ЗРП рождается при отсутствии каких-либо факторов риска [23,26], существует необходимость поиска новых тестов. На сегодняшний день нет ни одного теста с высокой чувствительностью и специфичностью для ранней диагностики или выявления риска ЗРП [4,6,8,18,23].

Участие авторов. О.В.Я. и Т.Н.Г. — сбор и анализ литературных данных; И.Е.Р. — анализ литературных данных, руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bushnik T., Yang S., Kaufman J.S., Kramer M.S., Wilkins R. Socioeconomic disparities in small-for-gestational-age birth and preterm birth. *Health Reports. Statistics Canada*. 2017. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2017011/article/54885-eng.htm> (access date: 01.03.2021).
2. Marzouk A., Filipovic-Pierucci A., Baud O., Tsatsaris V., Ego A., Charles M.A., Goffinet F., Evain-Brion D., Durand-Zaleski I. Prenatal and post-natal cost of small for gestational age infants: a national study. *BMC Health Serv. Res.* 2017; 17 (1): 221. DOI: 10.1186/s12913-017-2155-x.
3. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Martins J.G., Biggio J.R., Abuhamad A.; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series No. 52: Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *AJOG*. 2020; 223 (4): 2–17. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.010.
4. Lees C.C., Stampalija T., Baschat A.A., da Silva Costa F., Ferrazzi E., Figueras F., Hecher K., Kingdom J., Poon L.C., Salomon L.J., Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 56: 298–312. DOI: 10.1002/uog.22134.
5. McCowan L.M., Figueras F., Anderson N.H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *AJOG*. 2018; 218 (2): 855–868. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.004.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins — Obstetrics, the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133 (2): 97–109. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003070.
7. Sharma D., Farahbakhsh N., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction — part 2. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29: 4037–4048. DOI: 10.3109/14767058.2016.1154525.
8. Salomon L.J., Alfrevic Z., Da Silva Costa F., Deter R.L., Figueras F., Ghi T., Glanc P., Khalil A., Lee W., Napolitano R., Papageorgiou A., Sotiriadis A., Stirnemann J., Toi A., Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53: 715–723. DOI: 10.1002/uog.20272.
9. Department of Health Australia. *Pregnancy care guidelines. Fetal growth restriction and well-being*. 2018. <https://www.health.gov.au> (access date: 01.03.2021).
10. Figueras F., Caradeux J., Crispi F., Eixarch E., Peguero A., Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218 (2S): 790–802. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.003.
11. Gardosi J. Fetal growth and risk assessment: is there an impasse? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220 (1): p747576777879808182. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.10.007.
12. Katanoda K., Noda M., Goto A., Mizunuma H., Lee J.S., Hayashi K. Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: the Japan Nurses' Health Study. *J. Epidemiol.* 2017; 27: 428–434. DOI: 10.1016/j.je.2016.08.016.
13. Tuzun F., Yucesoy E., Baysal B., Kumral A., Duman N., Hasan Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J. Maternal-Fetal & Neonatal Med.* 2018; 31 (17): 2252–2257. DOI: 10.1080/14767058.2017.1339270.
14. Zeitlin J., Monier I. Clarification of INTERGROWTH-21st newborn birthweight standards. *Lancet*. 2018; 391 (10134): 1995–1996. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30292-7.
15. Kiserud T., Piaggio G., Carroli G., Widmer M., Carvalho J., Neerup Jensen L., Giordano D., Cecatti J.G., Abdel Aleem H., Talegawkar S.A., Benachi A., Diemert A., Tshetu Kitoto A., Thinkhamrop J., Lumbiganon P., Tabor A., Kriplani A., Gonzalez Perez R., Hecher K., Hanson M.A., Gülmezoglu A.M., Platt L.D. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med.* 2017; 14: p1002220. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002220.
16. Ghi T., Cariello L., Rizzo L., Ferrazzi E., Periti E., Prefumo F., Stampalija T., Viora E., Verrotti C., Rizzo G.; Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica Working Group on Fetal Biometric Charts. Customized fetal growth charts for parents' characteristics, race, and parity by quantile regression analysis: a cross-sectional multicenter Italian study. *J. Ultrasound Med.* 2016; 35: 83–92. DOI: 10.7863/ultra.15.03003.
17. Ego A., Prunet C., Lebreton E., Blondel B., Kaminski M., Goffinet F., Zeitlin J. Customized and non-customized French intrauterine growth curves. I-Methodology. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2016; 45: 155–164. DOI: 10.1016/j.jgyn.2015.08.009.
18. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorgiou A., Baschat A.A., Baker P.N., Silver R.M., Wynia K., Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48 (3): 333–339. DOI: 10.1002/uog.15884.
19. Gardener G., Weller M., Wallace E., East C., Oats J., Ellwood D., Kent A., Gordon A., Homer C., Middleton P., McDonald S., Sethna F., Sinclair L., Foord C., Andrews C., Oro L., Firth T., Morris J., Flenady V. *Position statement: detection and management of fetal growth restriction in singleton pregnancies*. Perinatal society of Australia and New Zealand/Stillbirth centre of research excellence. 2018. https://ranzocg.edu.au/RANZCOG_SITE (access date: 01.03.2021).

20. Khalil A., Morales-Roselló J., Townsend R., Morlando M., Papageorgiou A., Bhide A., Thilaganathan B. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47: 74–80. DOI: 10.1002/uog.15729.
21. MacDonald T.M., Hui L., Tong S., Robinson A.J., Dane K.M., Middleton A.L., Walker S.P. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2017; 15: 164. DOI: 10.1186/s12916-017-0928-z.
22. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive. *Fetal growth restriction and well-being. Pregnancy Care Guidelines.* 2017. <https://www.health.gov.au/> (access date: 01.03.2021).
23. O'Connor D. *Saving babies lives: care bundle for stillbirth prevention.* <https://www.england.nhs.uk/ourwork/futurenhs/mat-transformation/saving-babies/> (access date: 01.03.2021).
24. Morris R.K., Bilagi A., Devani P., Kilby M.D. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat. Diagn.* 2017; 37 (3): 253–265. DOI: 10.1002/pd.5001.
25. Institute of Obstetricians and Gynecologists Royal College of Physicians of Ireland. *Fetal growth restriction-recognition, diagnosis management.* Clinical practice guideline No. 28. 2017. Version 1.1. <http://www.hse.ie/eng/services/publications/Clinical-Strategy-and-Programmes/Fetal-Growth-Restriction.pdf> (access date: 02.03.2021).
26. Society for Maternal-Fetal Medicine. *Diagnosis and management of fetal growth restriction.* Washington, DC: SMFM. 2020. <https://www.smfm.org/publications/289-smfm-consult-series-52-diagnosis-and-management-of-fetal-growth-restriction> (access date: 02.03.2021).
27. Grobman W.A., Rice M.M., Reddy U.M., Tita A.T.N., Silver R.M., Mallett G., Hill K., Thom E.A., El-Sayed Y.Y., Perez-Delboy A., Rouse D.J., Saade G.R., Boggess K.A., Chauhan S.P., Iams J.D., Chien E.K., Casey B.M., Gibbs R.S., Srinivas S.K., Swamy G.K., Simhan H.N., Maccones G.A.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health, Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 513–523. DOI: 10.1056/NEJMoA1800566.
28. Intrauterine growth restriction. Guideline of the German society of gynecology and obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/080, October 2016). *Geburthsh Frauenheilk.* 2017; 77: 1157–1173. DOI: 10.1055/s-0043-118908.
29. Alfirevic Z., Stampalija T., Dowswell T. Fetal and umbilical doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 6: CD007529. DOI: 10.1002/14651858.CD007529.pub4.
30. García B., Llurba E., Valle L., Gómez-Roig M.D., Juan M., Pérez-Matos C., Fernández M., García-Hernández J.A., Alijotas-Reig J., Higuera M.T., Calero I., Goya M., Pérez-Hoyos S., Carreras E., Cabero L. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47: 680–689. DOI: 10.1002/uog.15873.
31. Cruz-Martinez R., Savchev S., Cruz-Lemini M., Mendez A., Gratacos E., Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45 (3): 273–278. DOI: 10.1002/uog.14706.
32. Drukker L., Staines-Urias E., Villar J., Uauy R., Kennedy S.H., Papageorgiou A.T. International gestational age-specific centiles for umbilical artery Doppler indices: a longitudinal prospective cohort study of the INTERGROWTH-21st Project. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222 (6): 602.e1–602.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.01.012.
33. Di Mascio D., Rizzo G., Buca D., D'Amico A., Leombroni M., Tinari S., Giancotti A., Muzii L., Nappi L., Liberati M., D'Antonio F. Comparison between cerebroplacental ratio and umbilicocerebral ratio in predicting adverse perinatal outcome at term. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 252: 439–443. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.032.
34. Roberge S., Nicolaides K., Demers S., Hyett J., Chaillet N., Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216: 110–120. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
35. Groom K.M., McCowan L.M., Mackay L.K., Lee A.C., Said J.M., Kane S.C., Walker S.P., van Mens T.E., Hannan N.J., Tong S., Chamley L.W., Stone P.R., McLintock C. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216: 296–314. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.014.
36. Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P., Martinielli I., Rey É., Schleussner E., Middeldorp S., Kaaja R., Langlois N.J., Ramsay T., Mallick R., Bates S.M., Abheiden C.N.H., Perna A., Petroff D., de Jong P., van Hoorn M.E., Bezemer P.D., Mayhew A.D. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Lancet.* 2016; 388: 2629–2641. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4.
37. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C.Y., Syngelaki A., O'Gorman N., de Paco Matallana C., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Singh M., Molina F.S., Persico N., Jani J.C., Plasencia W., Papaioannou G., Tenenbaum-Gavish K., Nicolaides K.H. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50: 492–495. DOI: 10.1002/uog.18816.
38. Knight H.E., Cromwell D.A., Gurol-Urganci I., Harron K., van der Meulen J.H., Smith G.C.S. Perinatal mortality associated with induction of labour versus expectant management in nulliparous women aged 35 years or over: An English national cohort study. *PLoS Med.* 2017; 14: 1002425. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002425.
39. Walker K.F., Bugg G.J., Macpherson M., McCormick C., Grace N., Wildsmith C., Bradshaw L., Smith G.C., Thornton J.G. Randomized trial of labor induction in women 35 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 813–822. DOI: 10.1056/NEJMoA1509117.
40. Bilardo C.M., Hecher K., Visser G.H.A., Papageorgiou A.T., Marlow N., Thilaganathan B., Van Wassenae-Leemhuis A., Todros T., Marsal K., Frusca T., Arabin B., Brezinka C., Derks J.B., Diemert A., Duvekot J.J., Ferrazzi E., Ganzevoort W., Martinelli P., Ostermayer E., Schlembach D., Valensise H., Thornton J., Wolf H., Lees C; TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50: 285–290. DOI: 10.1002/uog.18815.

41. Housseine N., Punt M.C., Browne J.L., van 't Hooft J., Maaløe N., Meguid T., Theron G.B., Franx A., Grobbee D.E., Visser G.H.A., Rijken M.J. Delphi consensus statement on intrapartum fetal monitoring in low-resource settings. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019; 146: 8–16. DOI: 10.1002/ijgo.12724.
42. Paules C., Dantas A.P., Miranda J., Crovetto F., Eixarch E., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Casu G., Rovira C., Nadal A., Crispi F., Gratacós E. Premature placental aging in term small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53: 615–622. DOI: 10.1002/uog.20103.
43. Parra-Saavedra M., Simeone S., Triunfo S., Crovetto F., Botet F., Nadal A., Gratacos E., Figueras F. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45 (2): 149–155. DOI: 10.1002/uog.14757.
44. Roberts L.A., Ling H.Z., Poon L.C., Nicolaides K.H., Kametas N.A. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 52: 507–514. DOI: 10.1002/uog.19067.
45. Deter R.L., Lee W., Yeo L., Erez O., Ramamurthy U., Naik M., Romero R. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218: 656–678. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.210.
46. Cheng Y., Leung T.Y., Lao T., Chan Y.M., Sahota D.S. Impact of replacing Chinese ethnicity-specific fetal biometry charts with the INTERGROWTH-21(st) standard. *BJOG.* 2016; 123 (3): 48–55. DOI: 10.1111/1471-0528.14008.
47. Oros D., Ruiz-Martinez S., Staines-Urias E., Conde-Agudelo A., Villar J., Fabre E., Papageorghiou A.T. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53: 454–464. DOI: 10.1002/uog.20102.
48. Ruiz-Martinez S., Papageorghiou A.T., Staines-Urias E., Villar J., Gonzalez De Agüero R., Oros D. Clinical impact of Doppler reference charts on management of small-for-gestational-age fetuses: need for standardization. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 56: 166–172. DOI: 10.1002/uog.20380.
49. Stampalija T., Ghi T., Rosolen V., Rizzo G., Ferrazzi E.M., Prefumo F., Dall'Asta A., Quadrifoglio M., Todros T., Frusca T. SIEOG working group on fetal biometric charts. Current use and performance of the different fetal growth charts in the Italian population. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 252: 323–329. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.059.
50. Poon L.C., Tan M.Y., Yerlikaya G., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48 (5): 602–606. DOI: 10.1002/uog.17287.

Взаимосвязь грудного вскармливания с образованием матери и величиной семейного дохода

Алина Андреевна Безрукова¹, Мария Игоревна Ярмолинская²,
Ольга Викторовна Сазонова¹, Наталья Владимировна Спиридонова¹,
Марина Валериевна Комарова^{1,3*}

¹Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия;

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург, Россия;

³Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королёва, г. Самара, Россия

Реферат

Цель. Оценить взаимосвязь грудного вскармливания с образованием матери и величиной семейного дохода в г. Самаре.

Методы. Проведено анкетирование 174 матерей в детской поликлинике, к которой были прикреплены их дети по месту жительства. Путём анкетирования и выкопировки данных из амбулаторных карт получены сведения о характере вскармливания ребёнка, продолжительности грудного вскармливания, образовании матери и уровне дохода семьи. Для статистической обработки данных использованы критерии χ^2 Пирсона, Манна–Уитни и логистическая регрессия.

Результаты. Существует позитивная связь образования матерей ($\chi^2=11,25$; $p=0,024$) и их дохода ($\chi^2=11,5$; $p=0,022$) с практикой грудного вскармливания. Высшее образование по сравнению со средним специальным или средним увеличивало вероятность грудного вскармливания более 6 мес с отношением шансов 2,6 (95% доверительный интервал 1,18–5,73; $p=0,018$). Медиана продолжительности грудного вскармливания и её квартили составили при среднем либо среднем специальном образовании 4,0 мес (Q_1 – Q_3 2,0–14,0 мес), при высшем образовании — 12,0 мес (Q_1 – Q_3 4,0–18,0 мес; $p=0,012$). Установлено, что 67,7% женщин с доходом свыше прожиточного минимума на одного члена семьи (150\$) кормили детей грудью более 7 мес и лишь 43,9% женщин — с доходом менее прожиточного ($p=0,011$). Доход семьи свыше одного прожиточного минимума на каждого члена семьи по сравнению с меньшим увеличивает вероятность грудного вскармливания более 6 мес с отношением шансов 2,18 (95% доверительный интервал 1,03–4,60; $p=0,041$). Взаимосвязи причины прекращения лактации с уровнем образования матери или величиной семейного дохода не установлено.

Вывод. Существует позитивная связь образования матери и семейного дохода с практикой грудного вскармливания.

Ключевые слова: грудное вскармливание, лактация, доход, уровень образования, социально-экономический статус.

Для цитирования: Безрукова А.А., Ярмолинская М.И., Сазонова О.В., Спиридонова Н.В., Комарова М.В. Взаимосвязь грудного вскармливания с образованием матери и величиной семейного дохода. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 355–361. DOI: 10.17816/KMJ2021-355.

The relationship between breastfeeding and maternal education and family income

A.A. Bezrukova¹, M.I. Yarmolinskaya², O.V. Sazonova¹, N.V. Spiridonova¹, M.V. Komarova^{1,3}

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

³Samara National Research University, Samara, Russia

Abstract

Aim. To assess the relationship between breastfeeding and maternal education and family income in Samara.

Methods. A survey was conducted among 174 mothers in the children's outpatient clinic, in which their children were assigned at the place of residence. Information on breastfeeding and its duration, mother's education, and family income were obtained by questionnaire and copying data from outpatient records. Pearson's chi-square, Mann–Whitney U test and logistic regression were used in the statistical processing of the data.

Results. There was a positive association of maternal education ($\chi^2=11.25$; $p=0.024$) and income ($\chi^2=11.5$; $p=0.022$) with breastfeeding practices. Higher education, compared with specialized secondary or secondary education, increased the likelihood of breastfeeding for more than 6 months with an odds ratio of 2.6 (95% confidence interval 1.18–5.73; $p=0.018$). The median (and its Q_1 – Q_3 quartiles) breastfeeding duration was 4.0 months (Q_1 – Q_3 2.0–14.0 months) for mothers with secondary or specialized secondary education and 12.0 months (Q_1 – Q_3 4.0–18.0 months; $p=0.012$) for mothers with higher education. It was found that 67.7% of women with incomes above the subsistence level per family member (\$150) breastfed for more than 7 months and only 43.9% of women with incomes below the subsistence level ($p=0.011$). The likelihood of breastfeeding for more than 6 months in household income above one minimum wage per family member compared with household income below increases with an odds ratio of 2.18 (95% confidence interval 1.03–4.60; $p=0.041$). There was no relationship between lactation cessation and maternal education or family income.

Conclusion. There is a positive relationship between mother's education and family income and the practice of breastfeeding.

Keywords: breastfeeding, lactation, income, education level, socioeconomic status.

For citation: Bezrukova A.A., Yarmolinskaya M.I., Sazonova O.V., Spiridonova N.V., Komarova M.V. The relationship between breastfeeding and maternal education and family income. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 355–361. DOI: 10.17816/KMJ2021-355.

Актуальность. Грудное вскармливание абсолютно приоритетно в отношении питания ребёнка, так как служит идеальным способом вскармливания детей первого года жизни. Эффективность влияния грудного вскармливания на рост и развитие ребёнка описана во множестве научных публикаций и руководств зарубежных и отечественных авторов [1,2].

Состав материнского молока подвержен динамическим изменениям в зависимости от многих факторов, например региона проживания матери, продолжительности грудного вскармливания, времени суток; более того, он может изменяться на протяжении одного кормления. Полностью имитировать материнское молоко никогда не удастся. Макро- и микронутриентные композиции коровьего молока существенно отличаются от состава молока женщины. Кроме того, что различаются количество и качество белков, углеводов и липидов, одно из наиболее ярких отличий — значительное количество пребиотических олигосахаридов в материнском молоке. В настоящий момент идентифицировано более 130 различных олигосахаридов, их количество и качество в материнском молоке столь же динамично, как и все остальные его составные части [3].

Согласно последним научным данным, в грудном молоке содержится более 15 видов гормонов и биологически активных веществ, контролирующих обмен веществ ребёнка, которые пока

не синтезированы искусственно. Все нутриенты грудного молока соответствуют особенностям пищеварительной системы и обмена веществ, функциональным возможностям желудочно-кишечного тракта ребёнка, обеспечивая ему адекватное развитие на первом году жизни [4].

Оптимальный состав женского молока формирует такие особенности жирового, углеводного, минерального и энергетического обмена, при которых обеспечены наиболее благоприятные условия для физического и интеллектуального развития ребёнка, социальная адаптация, снижен последующий риск развития атеросклероза, гипертонической болезни, ожирения, сахарного диабета, лейкоза и хронических заболеваний кишечника [5].

Ещё в 1940 г. Георгий Несторович Сперанский в своей книге «Ребёнок раннего возраста» писал: «Всякие отступления от естественного питания тотчас же отзываются на ребёнке в виде целого ряда расстройств: потери веса, поносов и других заболеваний. Отказ матери от кормления грудью можно объяснить только невежеством. Вредные последствия такого легкомыслия сказываются на повышении заболеваемости и смертности детей. Мать должна кормить грудью даже при самых трудных обстоятельствах, и только тяжёлые заболевания освобождают её от этой обязанности» [6].

Грудное вскармливание, будучи обязательным основным условием формирования

здоровья человека, оказывает влияние на последующее становление важных социальных функций, связанных с интеллектуальным потенциалом общества, физической работоспособностью, воспроизводством [7].

Несмотря на рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о необходимости продолжать грудное вскармливание 24 мес, средняя продолжительность грудного вскармливания в мире составляет 8,7 мес [1], а частота исключительно грудного вскармливания в течение 6 мес значительно ниже целевого показателя 2025 г. в большинстве стран [8].

В свете того, что грудное вскармливание служит важным фактором, определяющим здоровье ребёнка, в мире проведён ряд научных работ с целью изучения вопроса, кто из матерей склонен к длительному грудному вскармливанию, и как статус матери в сфере образования и доходов влияет на продолжительность грудного вскармливания [9, 10].

ВОЗ установила, что низкий уровень дохода — сильный предиктор раннего прекращения грудного вскармливания [11]. В странах с низким и средним уровнем дохода показатели исключительно грудного вскармливания менее 40% в первые 6 мес жизни ребёнка. Интересно отметить, что в странах с низким и средним уровнем дохода женщины с низким социально-экономическим статусом кормят грудью дольше, чем женщины с высоким социально-экономическим статусом, — в отличие от стран с высоким уровнем дохода, где эта тенденция имеет противоположную направленность [12].

Матери с низким социально-экономическим статусом в Европе, по-видимому, менее склонны инициировать грудное вскармливание, и прекращение его происходит раньше по сравнению с женщинами с высоким социально-экономическим статусом [13, 14]. Однако исследования разных стран противоречивы. Исследования, проведённые в Непале [15] и США [16] показали, что более высокий уровень образования матерей связан с более совершенной практикой грудного вскармливания. При этом образование матери служит более информативным предиктором факта грудного вскармливания, но не его продолжительности, чем профессия [17].

Учёные, проводившие исследования в странах Европы, также установили, что есть взаимосвязь между грудным вскармливанием и образованием женщин. Так, исследователи из Дании сообщили, что матери с более низким уровнем образования по сравнению с высшим образованием более склонны вводить докорм

слишком рано [18], и растёт количество случаев прекращения грудного вскармливания среди матерей с низким уровнем образования. Аналогичная практика установлена и в Норвегии [19], Литве [20], Голландии [21].

Подобной взаимосвязи не было обнаружено в исследованиях, проведённых в Эфиопии [22] и Бангладеш [23], где была отмечена, напротив, отрицательная связь между грудным вскармливанием и образованием матерей.

Учитывая столь выраженную противоречивость исследований, проводимых в мире, безусловно, значимым будет выяснение частоты раннего прекращения грудного вскармливания у женщин с разным уровнем дохода и образования в типичном российском городе, что позволит в последующем разработать дифференцированные обучающие программы для матерей с разным уровнем социально-экономического статуса и сократить неравенство в отношении здоровья их детей [24, 25].

Цель исследования: оценить взаимосвязь грудного вскармливания и его продолжительности с образованием матери и величиной семейного дохода в г. Самаре.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 174 матери, которые привели своих дочерей (девочек в возрасте от 3 до 6 лет) на осмотр к врачу акушеру-гинекологу в детскую поликлинику Самарской областной детской клинической больницы в 2018–2019 гг. Исследование одобрено комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете, протокол №208 от 05.06.2018.

В рамках анкетирования законных представителей ребёнка и выкопировки данных из амбулаторных карт ребёнка (форма №112) за период от рождения девочки до момента проведения исследования были получены сведения о характере вскармливания ребёнка, продолжительности грудного вскармливания, образовании матери и уровне дохода семьи относительно величины прожиточного минимума на каждого члена семьи (10 814 рублей на душу населения по данным на II квартал 2019 г., что составляет около 150\$) [26].

Обработку статистических данных выполняли в среде пакета IBM SPSS 25. Установление статистической значимости различий между номинальными признаками проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона, в случае таблицы сопряжённости размерностью два на два использовали поправку Йейтса. Продолжительность лактации сравнивали по критерию Манна–Уитни, описательные статистики представлены в виде медианы и квартилей:

Таблица 1. Продолжительность грудного вскармливания и уровень образования женщин в г. Самаре в 2019 г.

Грудное вскармливание (ГВ) и его продолжительность	Образование матери				p
	Среднее либо среднее специальное		Высшее		
	Абс.	%	Абс.	%	
Не было ГВ	5	14,3	12	8,6	0,490
ГВ до 2 мес	6	17,1	12	8,6	0,243
ГВ до 4 мес	8	22,9	12	8,6	0,039
ГВ до 6 мес	2	5,7	9	6,5	0,823
ГВ 7 мес и более	14	40,0	94	67,6	0,005

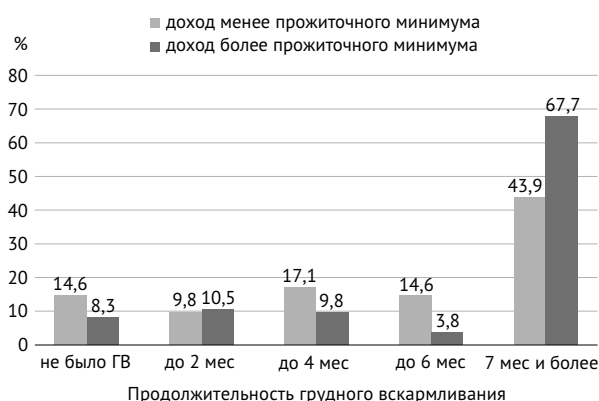
Примечание: для таблицы сопряженности в целом $\chi^2=11,26$; $p=0,024$.

Ме (Q_1-Q_3). Использован метод множественной логистической регрессии для установления влияния образования и дохода на каждого члена семьи на вероятность наличия и продолжительности лактации. По результатам моделирования приведены отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Нами установлено, что детей кормили грудью 90,2% матерей, лишь 17 (9,8%) женщин отказались от вскармливания ребёнка грудью: вследствие отсутствия молока (9 женщин), из-за болезни матери (2 человека), из-за болезни ребёнка (2 женщины), из-за болезненных трещин сосков (2 женщины), и 2 пациентки не смогли объяснить причины отказа от кормления грудью.

Вне зависимости от уровня образования большинство матерей кормили ребёнка грудью: при высшем образовании — 127 (91,4%) женщин, при среднем или среднем специальном — 30 (85,7%) женщин ($p=0,491$). Среди анкетированных среднее образование было у 11 человек, среднее специальное — у 24, различий между ними по наличию и продолжительности грудного вскармливания не выявлено. Ввиду малочисленности данных категорий они представлены вместе. При этом продолжительность грудного вскармливания зависела от уровня образования: 4,0 (Q_1-Q_3 2,0–14,0) мес при среднем либо среднем специальном и 12,0 (Q_1-Q_3 4,0–18,0) мес при высшем образовании ($p=0,012$). Продолжительность грудного вскармливания по месяцам у матерей с различным образовательным уровнем представлена в табл. 1.

Нами установлено влияние уровня дохода на одного члена семьи на продолжительность грудного вскармливания ($\chi^2=11,5$; $p=0,022$; рис. 1). Всего 41 (23,6%) женщина имела доход на одного члена семьи менее прожиточного минимума, 133 (76,4%) — более одного прожиточ-

**Рис. 1.** Продолжительность грудного вскармливания (ГВ) в зависимости от уровня семейного дохода в г. Самаре в 2019 г.

ного минимума на члена семьи. Обнаружено, что 67,7% женщин с доходом свыше прожиточного минимума на одного члена семьи кормили детей грудью дольше 7 мес и лишь 43,9% женщин — с доходом менее прожиточного ($p=0,011$; см. рис. 1).

С помощью метода множественной логистической регрессии нами установлено, что оба эти фактора — и образование, и доход выше прожиточного минимума на каждого члена семьи — независимо друг от друга влияют на вероятность наличия лактации более полугода (табл. 2) с ОШ=2,60 (95% ДИ 1,18–5,73) и 2,18 (95% ДИ 1,03–4,60) соответственно.

При выяснении причины прекращения лактации обнаружено, что большинство женщин отказались от лактации по причине малого количества молока (54,4%) или отказа ребёнка от груди (17,7%; рис. 2). Взаимосвязи с уровнем образования матери или величиной семейного дохода не установлено ($\chi^2=8,75$; $p=0,188$ и $\chi^2=6,67$; $p=0,352$ соответственно). Однако при попарном сравнении прекращение грудного вскармливания вследствие малого количества молока чаще встречалось у женщин со средним или средним специальным образованием (77,8%) по срав-

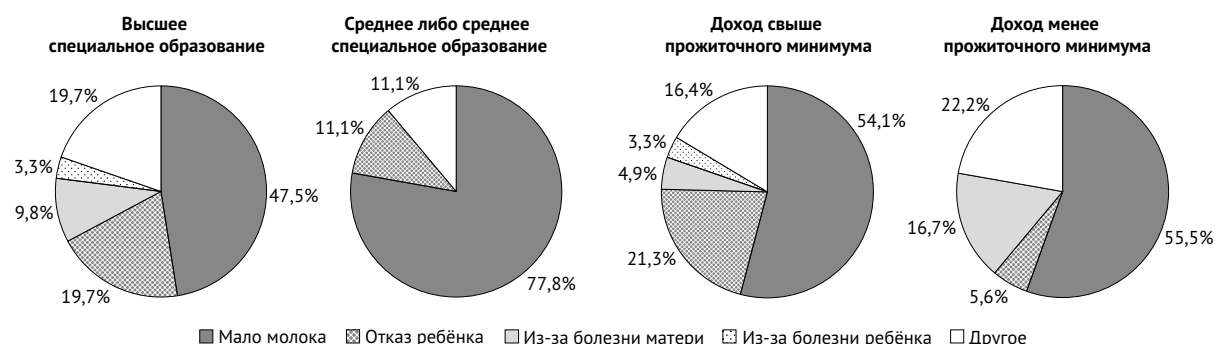


Таблица 2. Влияние уровня образования и дохода на одного члена семьи на наличие лактации дольше полугода в г. Самаре в 2019 г.

Социальный фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Высшее образование по сравнению со средним специальным или средним	2,60 (1,18–5,73)	0,018
Доход выше одного прожиточного минимума на одного члена семьи по сравнению с меньшим	2,18 (1,03–4,60)	0,041

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

нению с женщинами с высшим образованием (47,5%; $p=0,039$).

Обсуждение. В северных европейских странах показатели инициации грудного вскармливания составляют более 90% [27], что совпало с результатами нашего исследования — 90,23% матерей кормили детей грудью в г. Самаре.

В нашем исследовании установлено, что медиана продолжительности лактации составила 12,0 мес (Q_1 – Q_3 3,0–18,0 мес), что совпало со средней продолжительностью лактации в Грузии, Молдавии и Северной Македонии. Однако в Турции средняя продолжительность лактации больше — 17 мес, а в Великобритании лишь 3 мес [1,28]. При этом только 62% женщин, проживающих в г. Самаре, кормили грудью дольше 6 мес.

Взаимосвязь уровня образования матерей и практики грудного вскармливания широко изучали [15,16,22,23]. В нашем исследовании, так же как в европейских странах, установлена зависимость продолжительности грудного вскармливания от образования женщин. Женщины со средним и средним специальным образованием прекратили кормление грудью раньше (до 6 мес в 60% случаев), чем женщины с высшим образованием (до 6 мес — 32,4% женщин; $p=0,005$). Наши данные совпали с исследованием из Дании [18], Норвегии (до 6 мес всё ещё кормят грудью 7% матерей с низким

Рис. 2. Причины прекращения грудного вскармливания в зависимости от уровня образования матери и величины семейного дохода в г. Самаре в 2019 г.

уровнем образования и 22% женщин с высоким уровнем образования) [19] и Литвы (кормят грудью первые 6 мес 20% литовских матерей с низким образованием и 75% — с высшим образованием) [20].

При этом в нашем исследовании средняя продолжительность грудного вскармливания при среднем либо среднем специальном образовании составила 4,0 мес (2,0–14,0 мес) и 12,0 мес (4,0–18,0 мес) при высшем образовании ($p=0,012$). Высшее образование по сравнению со средним специальным или средним увеличивало вероятность грудного вскармливания дольше 6 мес с ОШ 2,6 (95% ДИ 1,18–5,73; $p=0,018$).

ВОЗ установила, что низкий уровень дохода — сильный предиктор раннего прекращения грудного вскармливания [11]. В нашем исследовании установлено, что женщины с более высоким уровнем дохода дольше кормят детей грудью. Так, семейный доход выше одного прожиточного минимума (150\$) на каждого члена семьи по сравнению с меньшим увеличивает вероятность грудного вскармливания матерью дольше 6 мес с ОШ 2,18 (95% ДИ 1,03–4,60; $p=0,041$). Наши данные совпали с данными исследований, проведённых в Европе, в которых установлено, что матери с низким социально-экономическим статусом, по-видимому, менее склонны инициировать грудное вскармливание, и прекращение его происходит раньше по сравнению с женщинами с высоким социально-экономическим статусом [13,14].

ВЫВОДЫ

1. Существует позитивная связь образования матери и семейного дохода с практикой грудного вскармливания в г. Самаре.

2. Высшее образование по сравнению со средним специальным или средним увеличивало вероятность грудного вскармливания более

6 мес с отношением шансов 2,6 (95% доверительный интервал 1,18–5,73; $p=0,018$).

3. Семейный доход свыше одного прожиточного минимума на каждого члена семьи по сравнению с меньшим увеличивает вероятность грудного вскармливания матерью более 6 мес с отношением шансов 2,18 (95% доверительный интервал 1,03–4,60; $p=0,041$).

Участие авторов. А.А.Б. — сбор и анализ результатов, поиск публикаций по теме, написание рукописи; М.И.Я. — научное редактирование; О.В.С. — научное редактирование; Н.В.С. — концепция и дизайн исследования, коррекция текста; М.В.К. — статистическая обработка данных, коррекция текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Protecting, promoting, and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: the revised Baby-friendly Hospital Initiative 2018. Implementation guidance.* World Health Organization, UNICEF. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272943/9789241513807-eng.pdf?ua=1> (access date: 24.12.2020).

2. *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации.* Утверждена на XVI съезде педиатров России (февраль 2009 г.). Москва. 2010; 68 с. <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/НАЦИОНАЛЬНАЯ%20ПРОГРАММА%20ОПТИМИЗАЦИИ%20ВСКАРМЛИВАНИЯ%20ДЕТЕЙ%20ПЕРВОГО%20ГОДА%20ЖИЗНИ%20В%20РОССИЙСКОЙ%20ФЕДЕРАЦИИ.pdf> (дата обращения: 24.12.2020). [*Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii.* (The national program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation.) Approved at the XVI Congress of Pediatricians of Russia. February 2009. Moscow. 2010; 68 p. <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9D%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%9E%D0%9D%D0%90%D0%9B%D0%AC%D0%9D%D0%90%D0%AF%D0%9F%D0%A0%D0%9E%D0%93%D0%A0%D0%90%D0%9C%D0%9C%D0%90%D0%9E%D0%9F%D0%A2%D0%98%D0%9C%D0%98%D0%97%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98%D0%92%D0%A1%D0%9A%D0%90%D0%A0%D0%9C%D0%9B%D0%98%D0%92%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%AF%D0%94%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%99%D0%9F%D0%95%D0%A0%D0%92%D0%9E%D0%93%D0%9E%D0%94%D0%90%D0%96%D0%98%D0%97%D0%9D%D0%98%D0%92%D0%A0%D0%9E%D0%A1%D0%A1%D0%98%D0%99%D0%A1%D0%9A%D0%9E%D0%99%D0%A4%D0%95%D0%94%D0%95%D0%A0%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf> (access date: 24.12.2020). (In Russ.)]

3. Vandenplas Y. Oligosaccharides in infant formula. *Br. J. Nutr.* 2002; 87 (2): S293–S296. DOI: 10.1079/BJN-BJN/2002551.

4. *Современные рекомендации по питанию детей.* Под ред. Ю.Г. Мухиной, И.Я. Коня. М.: Медпрактика-М. 2010; 568 с. [*Sovremennye rekomendatsii po pitaniyu detey.* (Modern recommendations for children's nutrition.) Ed. by Yu.G. Mukhina, I.Ya. Kon'. M.: Medpraktika-M. 2010; 568 p. (In Russ.)]

5. Нетребенко О.К. Питание и рост грудного ребёнка: отдалённые последствия и связь с заболеваниями. *Педиатрия.* 2009; 88 (5): 72–76. [Netrebenko O.K. Nutrition and growth of the infant: long-term consequences and the connection with diseases. *Pediatriya.* 2009; 88 (5): 72–76. (In Russ.)]

6. Сперанский Г.Н. *Ребёнок раннего возраста.* М.-Л.: Медгиз. 1940; 120 с. [Speranskiy G.N. *Rebenok rannego vozrasta.* (Child of early age.) M.-L.: Medgiz. 1940; 120 p. (In Russ.)]

7. *Руководство по детскому питанию.* Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: МИА. 2004; 662 с. [*Rukovodstvo po detskomu pitaniyu.* (Child Nutrition Guide.) Ed. by V.A. Tutel'yan, I.Ya. Kon'. M.: MIA. 2004; 662 p. (In Russ.)]

8. Hawkins S.S., Stern A.D., Baum C.F., Gillman M.W. Evaluating the impact of the Baby-Friendly Hospital Initiative on breast-feeding rates: a multi-state analysis. *Public Health Nutr.* 2015; 18 (2): 189–197. DOI: 10.1017/S1368980014000238.

9. Meyrose A.K., Klasen F., Otto C., Gniewosz G., Lampert T., Ravens-Sieberer U. Benefits of maternal education for mental health trajectories across childhood and adolescence. *Soc. Sci. Med.* 2018; 202: 170–178. DOI: 10.1016/j.socscimed.2018.02.026.

10. Güneş P.M. The role of maternal education in child health: evidence from a compulsory schooling law. *Econom. Educ. Rev.* 2015; 47: 1–16. DOI: 10.1016/j.econedu.2015.02.008.

11. Wallby T., Hjern A. Region of birth, income and breastfeeding in a Swedish county. *Acta Paediatr.* 2009; 98: 1799–1804. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01455.x.

12. Cattaneo A. Academy of breastfeeding medicine founder's lecture 2011: inequalities and inequities in breastfeeding: an international perspective. *Breastfeed Med.* 2012; 7 (1): 3–9. DOI: 10.1089/bfm.2012.9999.

13. Brown A.E., Raynor P., Benton D., Lee M.D. Indices of multiple deprivation predict breastfeeding duration in England and Wales. *Eur. J. Public Health.* 2010; 20 (2): 231–235. DOI: 10.1093/eurpub/ckp114.

14. Ibanez G., de Reynal de Saint Michel C., Denantes M., Saurel-Cubizolles M.J., Ringa V., Magnier A.M. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating primary care-based interventions to promote breastfeeding in low-income women. *Fam. Pract.* 2012; 29 (3): 245–254. DOI: 10.1093/fampra/cmr085.

15. Acharya P., Khanal V. The effect of mother's educational status on early initiation of breastfeeding: further analysis of three consecutive Nepal Demographic and Health Surveys. *BMC Public Health.* 2015; 15: 1069. DOI: 10.1186/s12889-015-2405-y.

16. Heck K.E., Braveman P., Cubbin C., Chávez G.F., Kiely J.L. Socioeconomic status and breastfeeding initiation among California mothers. *Public Health Rep.* 2006; 121 (1): 51–59. DOI: 10.1177/003335490612100111.

17. Skafida V. The relative importance of social class and maternal education for breast-feeding initiation. *Public Health Nutr.* 2009; 12: 2285–2292. DOI: 10.1017/S1368980009004947.

18. Busck-Rasmussen M., Villadsen S.F., Norsker F.N., Mortensen L., Andersen A.M. Breastfeeding practices in

relation to country of origin among women living in Denmark: a population-based study. *Matern. Child Health J.* 2014; 18 (10): 2479–2488. DOI: 10.1007/s10995-014-1486-z.

19. Baerug A., Laake P., Løland B.F., Tylleskär T., Tuft E., Fretheim A. Explaining socioeconomic inequalities in exclusive breast feeding in Norway. *Arch. Dis. Child.* 2017; 102 (8): 708–714. DOI: 10.1136/archdischild-2016-312038.

20. Levinienė G., Tamulevičienė E., Kudzytė J., Petrauskienė A., Zaborskis A., Aželienė I., Labanauskas L. Factors associated with breastfeeding duration. *Medicina (Kaunas).* 2013; 49 (9): 415–421. DOI: 10.3390/medicina49090065.

21. Koopman M.N., Kruithof C.J., van Duijn C.M., Duijts L., Franco O.H., van Zendoorn M.H., de Jongste J.C., Klaver C.C., van der Lugt A., Mackenbach J.P., Moll H.A., Peeters R.P., Raat H., Rings E.H., Rivasdencira F., van der Schroeff M.P., Steegers E.A., Tiemeier H., Uitterlinden A.G., Verhulst F.C., Wolvius E., Felix J.F., Jaddoe V.W. The Generation R Study: design and cohort update 2017. *Eur. J. Epidemiol.* 2016; 31 (12): 1243–1264. DOI: 10.1007/s10654-016-0224-9.

22. Alemayehu T., Haidar J., Habte D. Determinants of exclusive breastfeeding practices in Ethiopia. *Ethiopian J. Health Develop.* 2009; 23 (1): 12–18. DOI: 10.4314/ejhd.v23i1.44832.

23. Mhrshahi S., Kabir I., Roy S.K., Agho K.E., Senarath U., Dibley M.J., South Asia Infant Feeding Research Network. Determinants of infant and young child feeding practices in Bangladesh: secondary data analysis of Demographic and Health Survey 2004. *Food Nutr. Bulln.* 2010; 31 (2): 295–313. DOI: 10.1177/156482651003100220.

24. Robertson A. Breastfeeding initiation at birth can help reduce health inequalities. *Entre Nous.* 2015; (81): 21–22.

25. Hoffmann R., Eikemo T.A., Kulhánová I., Kulik M.C., Looman C., Menvielle G., Deboosere P., Martikainen P., Regidor E., Mackenbach J.P. Obesity and the potential reduction of social inequalities in mortality: evidence from 21 European populations. *Eur. J. Public Health.* 2015; 25: 849–856. DOI: 10.1093/eurpub/ckv090.

26. Постановление Правительства Самарской области от 06.08.2019 №533 «Об установлении величины прожиточного минимума в Самарской области за II квартал 2019 года в расчёте на душу населения и по основным социально-демографическим группам». https://pravo.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/2/2019/08/0608_533.pdf (дата обращения: 17.03.2021). [Decree of the Government of the Samara Region No. 533 issued at 06.08.2019 “On establishing the value of the subsistence minimum in the Samara Region for the II quarter of 2019 per capita and for the main socio-demographic groups”. https://pravo.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/2/2019/08/0608_533.pdf (access date: 17.03.2021). (In Russ.)]

27. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., França G.V., Horton S., Krasevec J., Murch S., Sankar M.J., Walker N., Rollins N.C.; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016; 387: 475–490. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.

28. *Capture the moment. Early initiation of breastfeeding: The best start for every newborn.* New York: UNICEF. 2018. https://www.unicef.org/publications/files/UNICEF_WHO_Capture_the_moment_EIBF_2018.pdf (access date: 24.12.2020).

Новый взгляд на коррекцию COVID-19-опосредованных нарушений лёгочного газообмена

Ионас Стасио Симутис^{1*}, Геннадий Андреевич Бояринов¹,
Михаил Юрьевич Юрьев², Дмитрий Семёнович Петровский²,
Алексей Леонидович Коваленко³, Кирилл Викторович Сапожников⁴

¹Приволжский исследовательский медицинский
университет, г. Нижний Новгород, Россия;

²Городская клиническая больница №30, г. Нижний Новгород, Россия;

³Институт токсикологии Федерального медико-биологического
агентства, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴Северо-Западный институт управления — филиал Российской
академии народного хозяйства и государственной службы
при Президенте РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Оценить влияние меглюмина натрия сукцината на эффективность базовой терапии в коррекции нарушений газообмена у пациентов с тяжёлой формой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнённой двусторонней внебольничной пневмонией.

Методы. Проведён анализ эффективности терапии 12 пациентов с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтверждённая), тяжёлая форма U07.1. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония». Пациенты были поделены на две группы: 7 получили в составе стандартной терапии раствор меглюмина натрия сукцината в суточной дозе 5 мл/кг в течение всего срока нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии; 5 пациентов получили аналогичный объём раствора Рингера и составили группу контроля. В артериальной и венозной крови всех пациентов измеряли показатели кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, гликемии и лактатемии на нескольких этапах: (1) при поступлении в отделение реанимации, (2) через 2–4 ч от начала интенсивной терапии, (3) через 8–12 ч, (4) через 24 ч. На 28-й день наблюдения оценивали летальность, длительность лечения в отделении реанимации и частоту тромботических осложнений в группах. Для оценки внутригрупповой динамики использован непараметрический дисперсионный анализ с критерием Фридмана, для межгрупповых сравнений — непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Результаты. В группе пациентов, получивших меглюмина натрия сукцинат, отмечено достоверное снижение частоты тромбозомболических событий в течение 28 сут лечения: эпизодов ишемии миокарда с 0,89 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–1,16] в контрольной группе до 0,55 (95% ДИ 0,06–0,81) в исследуемой при $p=0,043$; тромбозомболии лёгочной артерии с 0,50 (95% ДИ 0–1,0) в контрольной группе до 0,28 (95% ДИ 0–1,0) в исследуемой при $p=0,041$. Также зарегистрировано сокращение сроков лечения в отделении реанимации до $6,1\pm 1,1$ сут в исследуемой группе — против $8,9\pm 1,3$ сут в контрольной.

Вывод. Применение меглюмина натрия сукцината по сравнению со стандартной инфузионной терапией приводит к более быстрой нормализации вентиляционно-перфузионных соотношений у пациентов с тяжёлой формой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, эндотелий, меглюмина натрия сукцинат.

Для цитирования: Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В. Новый взгляд на коррекцию COVID-19-опосредованных нарушений лёгочного газообмена. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 362–372. DOI: 10.17816/KMJ2021-362.

A new look at the correction of COVID-19-mediated pulmonary gas exchange disordersI.S. Simutis¹, G.A. Boyarinov¹, M.Yu. Yuriev², D.S. Petrovsky², A.L. Kovalenko³, K.V. Sapozhnikov⁴¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;²Municipal Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russia;³Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia;⁴The North-West Institute of management branch of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia**Abstract**

Aim. To assess the effect of meglumine sodium succinate on the effectiveness of basic therapy in correcting gas exchange abnormalities in patients with severe COVID-19 infection complicated by bilateral community-acquired pneumonia.

Methods. The analysis of the effectiveness of therapy of 12 patients with a diagnosis of “New coronavirus infection COVID-19 (confirmed), severe form U07.1. Complication: bilateral multifocal pneumonia” was carried out. The patients were divided into two groups: 7 received, as part of standard therapy, a solution of meglumine sodium succinate in a daily dose of 5 ml/kg during stay in the intensive care unit; 5 patients received a similar volume of Ringer's solution and formed the control group. In the arterial and venous blood of all patients, the indicators of acid-base state and water-electrolyte balance, glycemia and lactatemia were measured at several stages: (1) at admission to the intensive care unit, (2) 2–4 hours after the start of intensive therapy, (3) after 8–12 hours, (4) after 24 hours. On the 28th day of observation, mortality, the duration of treatment in the intensive care unit and the incidence of thrombotic complications in the groups were assessed. The Friedman nonparametric hypothesis test was used to assess intragroup dynamics, and the nonparametric Mann–hitney U test for intergroup comparisons.

Results. In the group of patients who received meglumine sodium succinate, there was a significant decrease in the incidence of thromboembolic events during 28 days of treatment: myocardial ischemia event rate ratio from 0.89 [95% confidence interval (CI) 0.19–1.16] in the control group to 0.55 (95% CI 0.06–0.81) in the study group at $p=0.043$; pulmonary embolism event from 0.50 (95% CI 0–1.0) in the control group to 0.28 (95% CI 0–1.0) in the study group at $p=0.041$. There was also a decrease in the duration of intensive care unit length of stay to 6.1 ± 1.1 days in the study group versus 8.9 ± 1.3 days in the control group.

Conclusion. Compared with standard infusion therapy, the use of meglumine sodium succinate leads to a faster normalization of ventilation-perfusion ratios in patients with severe coronavirus infection.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, endothelium, meglumine sodium succinate.

For citation: Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuriev M.Yu., Petrovsky D.S., Kovalenko A.L., Sapozhnikov K.V. A new look at the correction of COVID-19-mediated pulmonary gas exchange disorders. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 362–372. DOI: 10.17816/KMJ2021-362.

Актуальность. С момента получения первой информации о новой коронавирусной инфекции COVID-19 и до настоящего времени преимущественное поражение дыхательных путей вирусом SARS-CoV-2 остаётся главным звеном патогенеза заболевания [1]. Прежде всего это обусловлено наиболее распространённым путём инвазии вируса через связывание с ангиотензин-превращающим ферментом 2, который экспрессируется на эпителиальных, эндотелиальных клетках дыхательных путей и некоторых других видах клеток, в силу присутствия у SARS-CoV-2 двух важных участков S-белка (S1 и S2), определяющих контагиозность вируса [2].

Вышеуказанные данные подтверждаются патологоанатомически. Большинство авторов в своих работах демонстрируют двустороннее диффузное альвеолярное поражение лёгких с экссудацией, десквамацию пневмоцитов и гиалиновых мембран, отёк, интерстициаль-

ные лимфоцитарные воспалительные инфильтраты, а также данные о сосудистом поражении лёгких в виде распространённых микротромбов в лёгочных капиллярах [3–5].

Столь быстрое и массивное повреждение структур альвеолокапиллярной мембраны и эндотелия лёгочных сосудов в тяжёлых случаях приводит к низкой эффективности различных стратегий искусственной вентиляции лёгких и зачастую требует экстракорпоральной оксигенации. При этом взаимосвязь между нарастающей выраженностью нарушений газообмена, кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного баланса (ВЭБ) и выживаемостью у больных с новой коронавирусной инфекцией была продемонстрирована в ряде работ [6–8].

Как показывают исследователи, своевременное применение противовирусной, противовоспалительной, антикоагулянтной терапии

новой коронавирусной инфекции способствует уменьшению выраженности вышеуказанных явлений. Вместе с тем, результативность данных лечебных мероприятий в разрезе оптимизации нарушенного газообмена, особенно в тяжёлых случаях, ещё далека от совершенства, что требует дальнейшего поиска новых стратегий органопroteкции, способных предотвращать или же существенно снижать выраженность COVID-обусловленных эпителио- и эндотелиопатий.

Ранее применение меглюмина натрия сукцината (реамберина) при различных видах респираторных гипоксий продемонстрировало оптимистичные результаты. В частности, было установлено значительное улучшение газообмена у пациентов с инфекционной деструкцией лёгких [9], при дыхательной недостаточности у пациенток с послеродовым сепсисом [10], у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне острых отравлений лекарственными препаратами, такими как метадон, азалептин [11, 12], а также быстрое и значительное влияние препарата на нормализацию функционального состояния лёгких при выраженных эндотоксикозах на фоне тяжёлого панкреатита в эксперименте [13].

Авторы в клинике и эксперименте показали, что независимо от преобладающего этиологического фактора в результате увеличения энергетического потенциала, прежде всего клеток эндотелия, непосредственно контактирующих с антигипоксантом после его парентерального применения, нормализуется проницаемость их мембран, снижается активность некробиотических процессов, что в целом уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции при различных критических состояниях [14–16]. Исследований, в которых проводили коррекцию интенсивности COVID-опосредованных нарушений газообмена, КОС и ВЭБ путём инфузионного введения антигипоксанта, нами не обнаружено.

Цель исследования — оценить влияние меглюмина натрия сукцината на эффективность базовой терапии в коррекции нарушений газообмена у пациентов с тяжёлой формой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнённой двусторонней внебольничной пневмонией.

Материал и методы исследования. Проведено пилотное исследование с участием 12 пациентов с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19 (подтверждённая ПЦР)¹», тяжёлая форма U07.1. Осложнение: двусторонняя

полисегментарная пневмония», проходивших лечение в ГБУЗ НО «ГКБ №30» (г. Нижний Новгород) в период с апреля по сентябрь 2020 г. Все пациенты при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имели исходную тяжесть состояния (4–6 баллов по шкале NEWS — от англ. National Early Warning Score) без потребности в инвазивной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

Группа контроля была сформирована из 5 пациентов, получавших стандартную терапию. Исследуемую группу составили 7 пациентов, которым с одобрения врачебной комиссии ГБУЗ НО «ГКБ №30» с целью коррекции ВЭБ и дезинтоксикации в комплекс стандартной терапии включали 1,5% раствор меглюмина натрия сукцината в дозе 5 мл/кг внутривенно капельно в течение 2 ч однократно ежедневно в течение всего срока нахождения в ОРИТ.

Рандомизацию осуществляли в соответствии с заранее сгенерированной таблицей случайных чисел, привязанных к номеру медицинской карты.

В контрольной группе объём инфузионной терапии был аналогичным. Дозу введения всегда могли корректировать на основании клинической эффективности, индивидуальной переносимости препарата и результатов лабораторных исследований в каждом конкретном случае, однако коррекция включённым в исследование пациентам не потребовалась.

С целью профилактики тромботических осложнений всем обследованным пациентам в течение всего срока госпитализации в ОРИТ назначали нефракционированный гепарин в дозе 5000 ЕД внутривенно 3 раза в день. Всем пациентам проводили одинаковую этиотропную и патогенетическую терапию в соответствии с актуальными Временными методическими рекомендациями МЗ РФ. Она включала фавипиравир, барцитиниб, гепарин, нестероидные противовоспалительные препараты по показаниям, левофлоксацин, а также препараты для терапии сопутствующих заболеваний (в соответствии с показаниями).

Критерии включения в исследование:

- 1) коронавирусная инфекция COVID-19 (диагноз установлен на основании клинических данных, в последующем подтверждён методом ПЦР), тяжёлая форма, осложнённая развитием двусторонней внебольничной пневмонии (по данным компьютерной томографии);
- 2) продолжительность заболевания не более 3 сут;
- 3) госпитализация в ОРИТ в течение первых 4 ч после поступления;

¹ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Таблица 1. Демографические и клинические данные групп лечения

Критерий	Контрольная группа, [min; max]	Исследуемая группа, [min; max]	p
Количество пациентов	5	7	—
Мужской пол, абс. (%)	3 (60,0)	5 (71,4)	0,75
Средний возраст, годы	61 [40; 73]	57 [38; 70]	0,89
Исходный балл по шкале NEWS [размах]	5,2 [4; 6]	5,5 [4; 6]	0,88
Сердечная недостаточность (NYHA), медиана [размах]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	0,89
Аритмии, абс. (%)	1 (20,0)	2 (28,6)	0,81
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	2 (40,0)	3 (42,9)	0,74
Сопутствующая хроническая обструктивная болезнь лёгких, абс. (%)	1 (20,0)	1 (14,3)	0,87
Индекс массы тела более 30,0 кг/м ² , абс. (%)	2 (40,0)	3 (42,9)	0,74
Объём поражения лёгких по данным компьютерной томографии, баллы (%)	3 (80), 4 (20)	3 (85,7), 4 (14,3%)	0,81

Примечание: NEWS (от англ. National Early Warning Score) — шкала оценки тяжести состояния; NYHA (от англ. New York Heart Association) — классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

4) время от момента установки диагноза до включения в исследование не более 24 ч;

5) возраст 18–75 лет;

6) исходная тяжесть состояния по шкале NEWS 4–6 баллов;

7) отсутствие фактов одновременного приёма препаратов антиоксидантного и антигипоксического действия.

Критерии не включения в исследование:

1) наличие установленных ранее онкологических заболеваний;

2) инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека;

3) беременность;

4) наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерии исключения из исследования:

1) непереносимость препарата;

2) нежелание пациента оставаться в исследовании;

3) ятрогенные осложнения интенсивной терапии;

4) отсутствие подтверждения возбудителя после 2-кратного исследования ПЦР.

Исследуемая и контрольная группы были сравнимы по половому и возрастному признакам, исходной тяжести состояния, а также наличию в анамнезе таких заболеваний, как нарушение ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь (табл. 1).

Суточный мониторинг проводили в соответствии с требованиями гарвардского стандарта. Исследования показателей КОС и ВЭБ, а также глюкозы и лактата выполняли на анализаторе

автоматическом КОС и ВЭБ GEM Premier 3000 (Китай), исследование проводили в течение 15 мин от момента забора крови. Общий анализ крови осуществляли на автоматическом анализаторе Mindray BC-5380 (Китай). В артериальной и венозной крови пациентов, забранной одновременно из локтевой вены и бедренной артерии, измеряли следующие показатели: водородный показатель (pH), напряжение углекислого газа (pCO₂) и кислорода (pO₂), дефицит оснований (ДО), а также уровни глюкозы, натрия, калия и лактата, рассчитывали артериовенозную разницу показателей напряжения углекислого газа и кислорода.

Забор артериальной и венозной крови производили в 4 этапа: 1-й этап — при поступлении в ОРИТ из приёмного покоя при дыхании атмосферным воздухом; 2-й этап — через 2–4 ч после завершения первичной инфузионной терапии и введения первой дозы гепарина; 3-й этап — через 8–12 ч после завершения первичной инфузионной терапии и введения повторной дозы гепарина; 4-й этап — через 24 ч после начала интенсивной терапии.

В исследовании оценивали быстроту коррекции коагулопатии на фоне проводимой антикоагулянтной терапии в режиме профилактических доз (достижение уровня активированного частичного тромбопластинового времени +50% от нормы, снижение концентрации D-димеров, коррекция гиперфибриногенемии, нормализация уровня тромбоцитов).

Первичная конечная точка — количество неблагоприятных тромботических осложнений, сроки нахождения в ОРИТ и 28-дневная

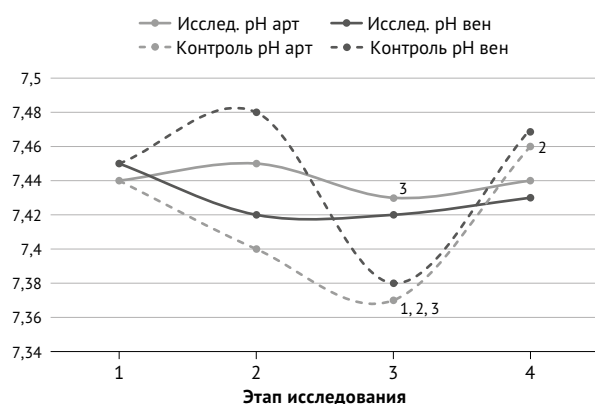


Рис. 1. Водородный показатель (pH) артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии, $-\log_{10}$; 1 — достоверное различие относительно исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа; арт — артериальная кровь; вен — венозная кровь

летальность. Неблагоприятными тромбоэмболическими осложнениями считали инсульт (согласно ACS-NSQIP — от англ. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program), артериальный тромбоз, диагностированный в соответствии со стандартными критериями, случаи тромбоэмболии лёгочной артерии, инфаркт миокарда. Данные собирали в течение 24 ч от поступления (перевода) в ОПИТ COVID-госпиталя в четырёх фиксированных точках, определённых в исследовании, а также на 28-е сутки лечения в стационаре.

Статистическая обработка данных выполнена в среде IBM SPSS v. 23. Шкала анализируемых данных — абсолютная. Для оценки значимости сдвигов функционального состояния операторов с учётом деления на группы выбраны следующие параметры анализа. Для оценки внутригрупповой динамики использован непараметрический дисперсионный анализ с критерием Фридмана (4 связанных выборки: 1 — исходно, 2 — 2–4 ч, 3 — 8–12 ч, 4 — 24 ч). Апостериорное сравнение проводили с применением критерия Tukey при равенстве дисперсий сравниваемых признаков либо критерия Games–Howell при несоблюдении этого условия. Для межгрупповых сравнений использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При одновременной проверке нескольких гипотез (6 показателей при применении критерия Фридмана и по 4 градации каждого показателя для парных сравнений) применена поправка Бенджамини–Гохберга на множественные сравнения. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза, выбран $p < 0,05$.

При значении $0,05 \leq p \leq 0,1$ говорили о статистической тенденции. Описание данных и их дисперсии имело вид $Me (Q_{25}; Q_{75})$, где Me — медиана, Q_{25} и Q_{75} — 25% и 75% квантили соответственно.

Результаты и обсуждение. Обобщённый анализ динамики лабораторных показателей, характеризующих КОС и ВЭБ, свидетельствует о том, что артериальная кровь реагирует на применение инфузионного антигипоксанта более выражено и быстро, чем венозная. Так, при отсутствии значимой динамики pH в венозной крови пациентов на фоне различной инфузионной терапии анализ аналогичного показателя в артериальной крови продемонстрировал, что на фоне начала стандартной инфузионной терапии исходно повышенный показатель снижается. При этом на 3-м этапе исследования (через 8–12 ч после начала терапии) pH в артериальной крови у больных контрольной группы определялся значимо ниже как исходных показателей, так и аналогичных в исследуемой группе ($U=0$, $Z=-2,87$, $p_{\text{корр.}}=0,016$) (рис. 1). Таким образом, применение меглюмина натрия сукцината позволило избежать эпизода инициального реперфузионного ацидоза в артериальной крови на всех этапах наблюдения.

Таким образом, предполагаемый эффект от применения инфузионного антигипоксанта заключается главным образом в стабилизации pH в артериальной крови на фоне начала базисного лечения, инициировавшего эпизод повышения кислотности в сравнении с традиционной терапией.

Изменения ДО венозной и артериальной крови на фоне различных схем инфузионной терапии повторяют динамику описанных выше изменений КОС, однако носят более выраженный характер, изменяясь на всех этапах исследования (рис. 2).

Исходно повышенный уровень ДО снижается в обеих группах на фоне начала базисной терапии. Вместе с тем, если инфузия меглюмина натрия сукцината, сопровождавшаяся стабилизацией pH, в раннем постинфузионном периоде привела также и к устойчивой нормализации показателя ДО, то стандартная инфузионная терапия потребовала компенсации нарастающих ацидотических изменений в плазме крови, особенно к 3-му этапу исследования. Это сопровождалось нарастающим ДО, характеризующим как направленность динамики изменения КОС, так и степень их компенсации на фоне стандартной инфузионной терапии. При этом наиболее существенная межгрупповая разница уровня ДО на 3-м этапе исследования была

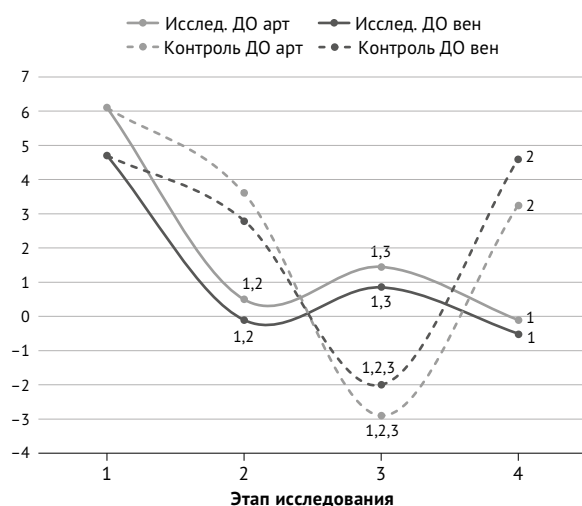


Рис. 2. Дефицит оснований (ДО, ммоль/л) артериальной (арт) и венозной (вен) крови на фоне различных схем инфузионной терапии; 1 — достоверное различие относительно исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа

отмечена в артериальной крови, где она достигала $U_{8-12\text{ ч}} = 2,0$, $Z = -2,52$, $p_{\text{корр.}} = 0,024$; $U_{24\text{ ч}} = 0$, $Z = -2,84$, $p_{\text{корр.}} = 0,018$.

Таким образом, эффект от инфузии меглюмина натрия сукцината главным образом заключается в устойчивости коррекции изменений показателя ДО по сравнению с традиционной инфузионной терапией.

Считаем, что, кроме респираторных причин, возможными дополнительными факторами, способствовавшими формированию вышеуказанного феномена метаболического алкалоза на фоне гиперкапнии у исследованных пациентов, может быть описанный ранее феномен гиперкомпенсации лактатацидоза, а также исходного кетоза у пациентов с сахарным диабетом (также входивших в состав групп).

Наличие выраженного алкалоза при поступлении, с низкими цифрами растворенного кислорода, высокой углекислоты лактата у пациентов с новой коронавирусной инфекцией фиксировалось также и в других исследованиях. При этом выраженность исходного алкалоза коррелировала с летальностью [6].

Динамика показателя pO_2 соответствует тенденциям в изменениях КОС на фоне различных схем инфузионной терапии (рис.3).

Исходно крайне низкие значения показателя, как в артериальной, так и венозной крови, с минимальной артериовенозной разницей характеризуют исходную тяжесть нарушения лёгочного газообмена на фоне выраженного

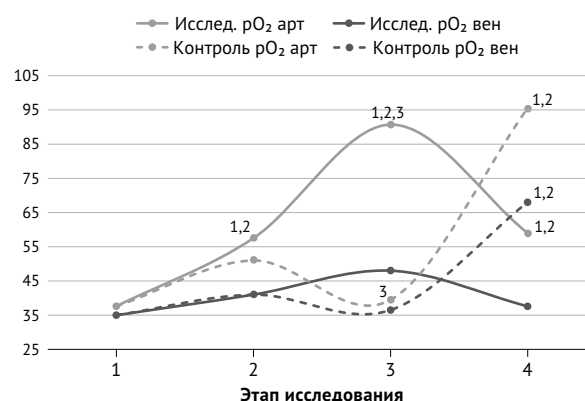


Рис. 3. Напряжение кислорода артериальной крови (pO_2) артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии (мм рт.ст.); 1 — достоверное отличие от исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа; арт — артериальная кровь; вен — венозная кровь

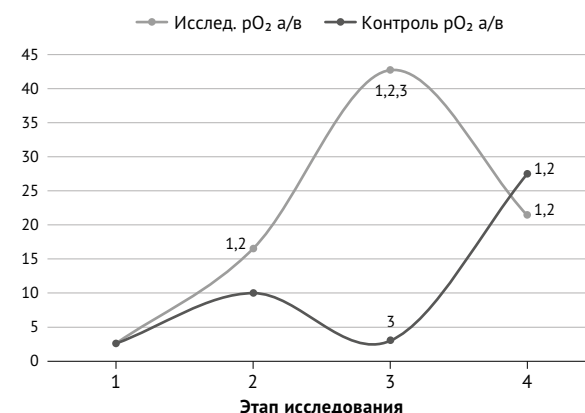


Рис. 4. Артериовенозная разница напряжения кислорода (pO_2) крови на фоне различных схем инфузионной терапии (мм рт.ст.); 1 — достоверное отличие от исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа; а/в — артериальная/венозная кровь

шунтирования, актуализированные минимальным бескислородным дыхательным интервалом. Выраженная кислородная задолженность не позволяет полностью стабилизировать данную ситуацию, даже на фоне 2-часовой высокопоточной ингаляции.

Вместе с тем, на фоне инфузии меглюмина натрия сукцината было обнаружено значимое повышение данного показателя, начиная со 2-го этапа исследования ($\chi^2 = 15,86$, $p_{\text{корр.}} < 0,01$), что вкупе со стабильным его уровнем в венозной крови на всех этапах исследования привело к значимому приросту показателя артериовенозной разницы на 2-м и 3-м этапах исследования (рис.4).

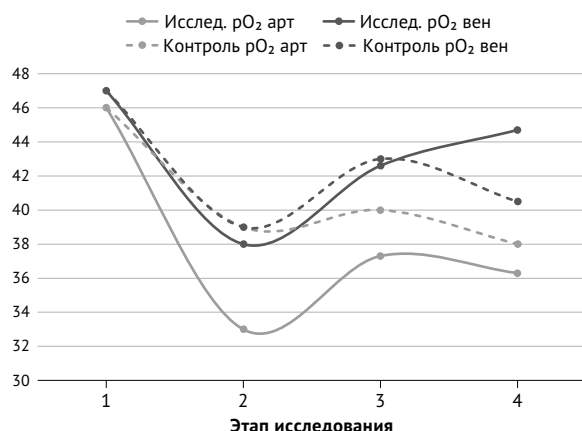


Рис. 5. Напряжение углекислого газа ($p\text{CO}_2$) артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии (мм рт.ст.); 1 — достоверное отличие от исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа; арт — артериальная кровь; вен — венозная кровь

На фоне проведения стандартной инфузионной терапии нами также был отмечен прирост показателя напряжения кислорода, однако он происходил более отсрочено (на 4-м этапе), сопровождался синхронным повышением его венозного содержания без прироста уровня экстракции, а также при суммарной оценке имел значительно меньшую выраженность по сравнению с динамикой контрольной группы ($\chi^2=9,24$, $p_{\text{корр.}}=0,092$).

Следует отметить, что значимых межгрупповых различий на момент окончания исследования не выявлено, в то время как на 3-м этапе показатель артериальной крови в исследуемой группе на фоне применения меглюмина натрия сукцината был значимо выше ($U=0$, $Z=-2,84$, $p_{\text{корр.}}=0,018$).

Улучшение лёгочного газообмена, а также активизация метаболических процессов в тканях на фоне применения инфузии субстратного антигипоксанта закономерно отразились на изменении показателя артериовенозной разницы напряжения кислорода на этапах лечения, представленного на рис. 4. Несмотря на однонаправленность изменений, достижение такого значимого антигипоксического эффекта, как увеличение насыщения кислородом артериальной крови, совместно с ускорением его утилизации быстрее и выраженнее происходило в исследуемой группе, уже начиная со 2-го этапа исследования. Таким образом, влияние применения меглюмина натрия сукцината на уровень $p\text{O}_2$ в плазме крови главным образом заключается в скорости наступления эффекта

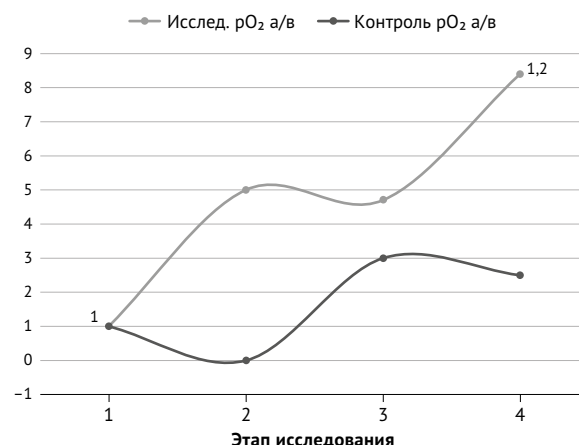


Рис. 6. Артериовенозная разница напряжения углекислого газа ($p\text{CO}_2$) крови на фоне различных схем инфузионной терапии (мм рт.ст.); 1 — достоверное отличие от исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа; а/в — артериальная/венозная кровь

от проводимого базисного лечения по сравнению со стандартной терапией.

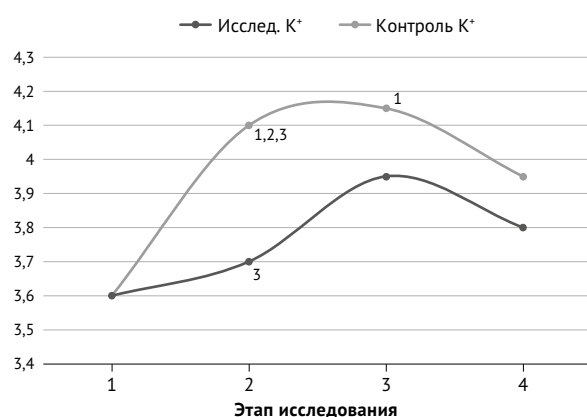
Динамика $p\text{CO}_2$ на этапах лечения представлена на рис. 5. На фоне инфузии меглюмина натрия сукцината отмечено быстрое и значительное снижение исходно повышенного показателя $p\text{CO}_2$ в артериальной крови, начиная со 2-го этапа исследования ($\chi^2=13,14$, $p_{\text{корр.}}=0,021$). Аналогичная тенденция зарегистрирована и на фоне стандартной терапии, однако она была значительно менее выраженной и не достигала достоверных различий вплоть до завершения исследования.

При этом динамика аналогичного показателя в венозной крови в обеих исследуемых группах значимо не различалась, что закономерно привело к разнонаправленным изменениям артериовенозной разницы в контрольной и исследуемой группах (рис. 6). Применение меглюмина натрия сукцината, оказав положительное влияние на динамику показателей парциального давления кислорода в артериальной крови, рассмотренную выше, а также на его утилизацию, закономерно привело к значимому приросту артериовенозной разницы $p\text{CO}_2$ в плазме крови, превышающую исходный уровень в среднем на 12,4% уже через 1 сут интенсивной терапии, в то время как на фоне стандартной инфузионной терапии изменения данного показателя за время проведения исследования не отмечено.

Наиболее выраженный эффект инфузии меглюмина натрия сукцината в отношении электролитного баланса был отмечен при анализе

Таблица 2. Динамика концентрации глюкозы, натрия и лактата в венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии

Группа	Показатель, ммоль/л	Время от окончания инфузии меглюмина натрия сукцината			
		Исходно	2 ч	8 ч	24 ч
Контрольная	Глюкоза	10,5±1,46	10,8±0,81	12±1,31	14,8±4,27
	Na ⁺	142±3,38	142±1,03	140±3,65	142,6±1,66
	Лактат	1,8±0,21	1,8±0,78	2±0,16	1,82±0,27
Исследуемая	Глюкоза	10,5±1,46	7,6±2,45	8,7±1,82	10,0±2,05
	Na ⁺	142±3,38	139,7±1,57	142,7±3,29	140,8±3,56
	Лактат	1,8±0,21	1,9±0,62	1,6±0,29	1,6±0,40

**Рис. 7.** Динамика концентрации калия в венозной крови (ммоль/л) на фоне различных схем инфузионной терапии; 1 — достоверное отличие от исходных данных ($p < 0,05$); 2 — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); 3 — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$); Исслед. — исследуемая группа; Контроль — контрольная группа

межгрупповых различий плазменной концентрации калия венозной крови (рис. 7). Применение инфузионного антигипоксанта по сравнению с традиционной инфузионной терапией позволяет избежать постинфузионного прироста гиперкалиемии, а обобщенный анализ динамики данного показателя демонстрирует значимость межгрупповых различий, достигающих максимальных значений на 2-м этапе исследования. Вместе с тем, с учётом размера выборки апостериорные тесты снижают значимость различий на данном этапе до $\chi^2=8,75$, $p_{\text{корр.}}=0,077$.

Антигипоксический характер воздействия применяемой инфузии в исследуемой группе подтверждается межгрупповыми различиями в плазменной динамике лактата и глюкозы. Так, исходно повышенный уровень гликемии в группах, составлявший в среднем $10,5 \pm 1,46$ ммоль/л, на фоне применения инфузии антигипоксанта быстро корригировался и составлял на этапе 2-часового наблюдения $7,6 \pm 2,45$ ммоль/л, тогда как на фоне стандартной терапии была прямо противоположная тен-

денция в виде увеличения данного показателя до $10,8 \pm 0,81$ ммоль/л ($p=0,12$), а к 8-му часу вплоть до $12 \pm 1,31$ ммоль/л ($p=0,11$), с сохранением вышеуказанной тенденции вплоть до 24 ч наблюдения (табл. 2).

Отмеченная выше тенденция коррекции гипергликемии сопровождалась аналогичной динамикой уровня лактата в плазме крови. Так, исходная лактатемия, составлявшая в среднем $1,8 \pm 0,21$ ммоль/л, на фоне применения антигипоксанта быстро корригировалась на этапе 8-часового наблюдения до $1,6 \pm 0,29$ ммоль/л, тогда как на фоне стандартной терапии была прямо противоположная тенденция в виде увеличения данного показателя до $2,0 \pm 0,16$ ммоль/л ($p=0,33$) с сохранением закономерности вплоть до 24 ч наблюдения (см. табл. 2).

Анализ течения заболевания и его исходов на 28-й день участия в исследовании показал, что включение меглюмина натрия сукцината в схему терапии не повысило шансов на благоприятный исход: летальность в исследуемой группе составила 2 (28,6%) пациента, в группе контроля — 1 (20,0%) случай при $p=0,84$. Однако это различие невозможно трактовать в силу малочисленности представленных групп. С другой стороны, применение препарата снизило риск развития тромбоэмболических событий у пациентов в течение 28 сут лечения: эпизодов ишемии миокарда с $0,89$ [95% доверительный интервал (ДИ) $0,19-1,16$] в контрольной до $0,55$ (95% ДИ $0,06-0,81$) в исследуемой при $p=0,043$; тромбоэмболии лёгочной артерии с $0,50$ (95% ДИ $0-1,0$) в контрольной до $0,28$ (95% ДИ $0-1,0$) в исследуемой при $p=0,041$. В группе, получившей меглюмина натрия сукцинат, отмечено снижение длительности пребывания пациентов в ОРИТ: $6,1 \pm 1,1$ сут в исследуемой группе — против $8,9 \pm 1,3$ сут в контрольной.

Полученные результаты, характеризующиеся ускорением нормализации нарушенных показателей газообмена и КОС, в целом соответствуют опубликованным ранее данным

о применение меглюмина натрия сукцината при гипоксических состояниях различного генеза. В частности, Е.Е. Фуфаева и соавт. (2007) при изучении влияния этого препарата на показатели кислородного гомеостаза (артериовенозная разница напряжения кислорода) у 87 пациентов с дыхательной недостаточностью в результате острой инфекционной деструкции лёгких отметили, что на фоне применения меглюмина натрия сукцината происходила активизация метаболических процессов, о чём свидетельствовало повышение разницы pO_2 в артериальной и венозной крови [9]. Согласно результатам исследования А.Ю. Яковлева и соавт. (2011), пациентки с послеродовым сепсисом, получающие исследуемый препарат, показали прирост индекса оксигенации в более ранние сроки, чем в контрольной группе, а также более раннее завершение ИВЛ [10].

Также меглюмина натрия сукцинат успешно зарекомендовал себя как препарат, уменьшающий признаки гипоксии, острого респираторного дистресс-синдрома, острой дыхательной недостаточности, длительности ИВЛ у пациентов с острыми отравлениями лекарственными препаратами, такими как метадон и азалептин [11, 12]. В своей экспериментальной работе А.П. Власова и соавт. (2012) наблюдали стабилизацию газового состава крови и КОС на фоне применения меглюмина натрия сукцината при панкреатите [13]. Авторы показали быстрое и значительное влияние препарата на нормализацию функционального состояния лёгких.

Одним из наиболее вероятных механизмов реализации антигипоксических эффектов сукцинатов авторы называют увеличение энергетического потенциала, прежде всего клеток эндотелия, непосредственно контактирующих с антигипоксантом после его парентерального применения, что нормализует проницаемость их мембран, снижает активность различных некробиотических процессов и в целом уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции при различных критических состояниях [14–16].

Продemonстрированная в данном исследовании тенденция к улучшению показателей лёгочного газообмена на фоне однократной инфузии меглюмина натрия сукцината приводила к закономерным изменениям параметров КОС и ВЭБ, что в свою очередь коррелировало с результатами лечения новой коронавирусной инфекции в целом. И хотя данные о взаимосвязи нарушений КОС и ВЭБ с эффективностью интенсивной терапии и выживаемостью у пациентов с COVID-19 всё ещё ограничены, в ряде источников это также находит своё подтверждение.

Так, М. Bezuidenhout и соавт. (2020) при оценке корреляции показателей КОС и электролитов крови с исходом заболевания отметили, что средние значения pH , pO_2 , HCO_3 и DO были выше в группе выживших пациентов, но статистически значимые различия отмечены только в отношении pH и pO_2 в артериальной крови. Исследователями определён предиктор выживаемости — повышенный уровень pH . Средние уровни калия, натрия, лактата, креатинина и мочевины в группах выживших и умерших пациентов не имели статистических различий [6].

В небольшом исследовании Li Zhang и соавт. (2020) оценивали данные газов крови 20 пациентов, которым потребовалось проведение ИВЛ. Авторы проводили сравнение показателей до и после ИВЛ. Обнаружено, что у 7 умерших пациентов было статистически значимое повышение содержания лактата по сравнению с выжившими [7].

Заключение. Полученные результаты пилотного исследования, посвящённого коррекции нарушений газообмена, ассоциированных с COVID-19-поражением лёгких, внушают осторожный оптимизм. Отмечено, что применение меглюмина натрия сукцината достоверно снизило риски развития тромбоэмболических событий у пациентов в течение 28 сут лечения, а также привело к снижению длительности пребывания пациентов в ОРИТ. Пациенты данной группы быстрее отвечали на проводимую базовую терапию, что выражалось в более отчётливой положительной динамике нарушенных показателей КОС и ВЭБ, а также маркёров гипоксии: лактатемии и гликемии. В качестве возможного объяснения полученных результатов можно предположить, что метаболический эффект сукцината повышает устойчивость эндотелия и эпителия лёгочной ткани, сосудов лёгких к действию повреждающих факторов, что в целом снижает выраженность изменений в альвеолокапиллярной мембране и приводит к нормализации вентиляционно-перфузионных соотношений.

Пилотный формат исследования (выборка из 12 пациентов) не позволяет делать выводы о влиянии препарата на летальность: группы не имели статистически достоверного различия по данному показателю (28,6 и 20,0%, $p=0,84$).

Данное исследование — первый опыт применения меглюмина натрия сукцината у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, свидетельствующий о том, что инфузия субстратного антигипоксанта у пациентов с этой патологией представляется перспективной. Гипотеза требует проверки в расширенном

клиническом исследовании с дизайном, включающим лабораторную оценку эффективности разных курсовых доз исследуемого препарата, а также дифференцирующим механизм воздействия антигипоксанта на конкретные структуры альвеолокапиллярной мембраны.

ВЫВОД

Применение меглюмина натрия сукцината по сравнению со стандартной инфузионной терапией приводит к более быстрой нормализации вентиляционно-перфузионных соотношений у пациентов с тяжёлой формой коронавирусной инфекции.

Участие авторов. И.С.С. и Г.А.Б. проводили исследование и писали текст статьи; М.Ю.Ю. и Д.С.П. осуществляли сбор данных; К.В.С. проводил статистическую обработку данных; А.Л.К. участвовал в разработке дизайна исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10 223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
2. Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T., Kahn N.C., Schneider M.A., Muley T., Winter H., Meister M., Veith C., Boots A.W., Hennig B.P., Kreuter M., Conrad C., Eils R. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020; 39 (10): e105114. DOI: 10.15252/embj.20105114.
3. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
4. Yao X.H., He Z.C., Li T.Y., Zhang H.R., Wang Y., Mou H., Guo Q., Yu S.C., Ding Y., Liu X., Ping Y.F., Bian X.W. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res*. 2020; 30 (6): 541–543. DOI: 10.1038/s41422-020-0318-5.
5. Shao C., Liu H., Meng L., Sun L., Wang Y., Yue Z., Kong H., Li H., Weng H., Lv F., Jin R. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA test results in a patient with fatal coronavirus disease 2019: a case report. *Hum. Pathol*. 2020; 101: 82–88. DOI: 10.1016/j.hum.path.2020.04.015.
6. Bezuidenhout M.C., Wiese O.J., Moodley D., Maasdorp E., Davids M.R., Koegenlenberg C.F., Lalla U., Khine-Wamono A.A., Zemlin A.E., Allwood B.W. Correlating arterial blood gas, acid-base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients. *Ann. Clin. Biochem*. 2021; 58 (2): 95–101. DOI: 10.1177/0004563220972539.
7. Zhang L., Li J., Zhou M., Chen Z. Summary of 20 tracheal intubation by anesthesiologists for patients with severe COVID-19 pneumonia: retrospective case series. *J. Anesth*. 2020; 34 (4): 599–606. DOI: 10.1007/s00540-020-02778-8.
8. Ouyang S.M., Zhu H.Q., Xie Y.N., Zou Z.S., Zuo H.M., Rao Y.W., Liu X.Y., Zhong B., Chen X. Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19. *BMC Infect. Dis*. 2020; 20: 952. DOI: 10.1186/s12879-020-05678-0.
9. Фуфаев Е.Е., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Коррекция реамберином свободнорадикального окисления при деструкциях лёгких. *Вестн. интенсив. therap*. 2007; (1): 86–90. [Fufaev E.E., Bel'skih A.N., Tulupov A.N. Correction of free radical oxidation in destruction of lung with reamberin. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2007; (1): 86–90. (In Russ.)]
10. Яковлев А.Ю., Зайцев Р.М., Зубеев П.С., Мокров К.В., Баландина А.В., Гущина Н.Н., Кучеренко В.Е. Влияние метаболической терапии на лёгочную дисфункцию у больных акушерским сепсисом. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 56 (3–4): 41–45. [Yakovlev A.Y., Zaitsev R.M., Zubeev P.S., Mokrov K.V., Balandina A.V., Gushchina N.N., Kucherenko V.E. Metabolic therapy and pulmonary dysfunction in patients with obstetric sepsis. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2011; 56 (3–4): 41–45. (In Russ.)]
11. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андриянов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжёлыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматол*. 2013; (2): 18–22. [Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *General reanimatology*. 2013; (2): 18–22. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-18.
12. Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Шикалова И.А., Лоладзе А.Т. Особенности клинического течения и опыт использования реамберина в комплексе интенсивной терапии у больных с острыми тяжёлыми отравлениями азалептином. *Мед. новости Грузии*. 2012; 3: 43–49. [Shilov V.V., Batotsyrenov B.V., Vasil'ev S.A., Shikalova I.A., Loladze A.T. Features of clinical course and the experience using of reamberin in complex intensive therapy in patients with acute severe azaleptin poisoning. *Medicinskie novosti Gruzii*. 2012; 3: 43–49. (In Russ.)]
13. Власов А.П., Григорьева Т.И., Потянова И.В., Анашкин С.Г., Хаирова О.А., Кульченко Н.Г. Влияние реамберина на эффект фотогемотерапии при эндогенной интоксикации, обусловленной острым панкреатитом, в эксперименте. *Эксперим. и клин. фармакол*. 2012; 75 (7): 27–31. [Vlasov A.P., Grigorieva T.I., Potjanova I.V., Anashkin S.G., Hairnova O.A., Kulchenko N.G. Influence of reamberin on the photohemotherapy of endogenous intoxication caused by acute experimental pancreatitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75 (7): 27–31. (In Russ.)]
14. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Яковлева Е.И., Зайцев Р.Р., Шумилова А.В., Бугрова М.Л., Бояринова Л.В., Филиппенко Е.С., Соловьёва О.Д. Фармакологическая коррекция микроциркуляции у крыс, перенёвших черепно-мозговую травму. *Цитология*. 2016; 58 (8): 610–617. [Boyarinov G.A., Yakovleva E.I., Zaitsev R.R., Bugrova M.L., Boyarinova L.V., Solov'eva O.D., Deryugi-

na A.V., Shumilova A.V., Filippenko E.S. Pharmacological correction of microcirculation in rats suffering from traumatic brain injury. *Cell and tissue biology*. 2017; 11 (1): 65–72. (In Russ.)] DOI: 10.1134/S1990519X17010023.

15. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Сравнительная оценка влияния атакл, мексидола и тиоктовой кислоты на антитромботическую функцию эндотелия и некоторые показатели состава периферической крови экспериментальных животных на фоне фокальной ишемии головного мозга. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2016; (2): 152. [Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V. Comparative assessment of atacl, mexidol and thioctic acid on endothelial function and antithrombotic some indicators of the peripheral blood of ex-

perimental animals on the background of focal cerebral ischemia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; (2): 152. (In Russ.)]

16. Коновалова Е.Л., Черноморцева Е.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Дудина Э.Н., Лопатин Д.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лесовая Ж.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией L-норвалина и мексидола. *Актуал. пробл. мед.* 2012; 17-1 (4): 175–181. [Konovalova E.L., Chernomortseva E.S., Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Dudina E.N., Lopatin D.V., Denisuk T.A., Kotel'nikova L.V., Lesovaya Z.S. Correction of endothelial dysfunction by combination of L-norvaline and mexidol. *Aktual'nye problemy meditsiny*. 2012; 17-1 (4): 175–181. (In Russ.)]

Включение подготовленного окружения пациента в процесс ранней реабилитации онкохирургических пациентов в отделении анестезиологии и реанимации

Айрат Кашифович Саетгараев^{1,2}, Игорь Леонидович Максимов^{1*},
Игорь Ильдусович Закиров^{1,3}, Ильсур Васильевич Шаймарданов²,
Ираида Андреевна Григорьева¹, Марина Элисовна Гурылёва¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань, Россия;

³Детская республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Изучение влияния обученного окружения гериатрических онкохирургических пациентов на качество проводимых мероприятий в комплексе ранней послеоперационной реабилитации в отделении анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии.

Методы. В исследование включены 96 пациентов в возрасте $73,3 \pm 7,1$ года, прооперированных в клинике неотложной онкохирургии Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ в 2016–2020 гг. Пациенты, схожие по возрасту, тяжести состояния (ШЕ по шкале Американского общества анестезиологов) и объёму операционного вмешательства, разделены на три равные группы: в первой общепринятые мероприятия по ранней реабилитации проводил медицинский персонал; во второй к реабилитации дополнительно привлекали подготовленное окружение пациента; в третьей (контрольной) группе раннюю реабилитацию не проводили. Оценивали качество нутритивной поддержки и противолежневых мероприятий, когнитивные функции. Для статистической обработки использованы пакеты прикладных программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics 20. Достоверность полученных данных определяли с помощью теста χ^2 при значении $p < 0,05$.

Результаты. Привлечение предварительно подготовленных родственников позволило снизить частоту развития пролежней IV степени до 0%. Отмечена достоверная разница в усвоенном объёме энтеральной пероральной диеты ($180,6 \pm 20,8$; $240,6 \pm 20,8$ и $80,5 \pm 10,2$ мл соответственно; $p < 0,05$) и уровне альбумина в сыворотке крови на 11-е сутки после операции ($26,8 \pm 1,5$; $28,9 \pm 1,2$ и $24,2 \pm 1,1$ г/л соответственно; $p < 0,05$). Усвоение энтеральной пероральной диеты во второй группе улучшилось в 3 раза в сравнении с контрольной группой и в 1,5 раза в сравнении с первой группой ($p < 0,05$). Показатели психического статуса по краткой шкале оценки психического статуса на 6-е сутки составили $23,3 \pm 1,1$; $25,3 \pm 1,1$ и $21,2 \pm 1,2$ балла ($p < 0,05$) соответственно.

Вывод. Рационально организованный процесс подготовки окружения пациента по осуществлению ухода, участию в реабилитационных мероприятиях и профилактике возможных осложнений позволяет улучшить конечные результаты медицинского вмешательства и снизить частоту возникновения возможных послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: информирование, подготовка, обучение, пациент, окружение пациента, послеоперационные осложнения, реабилитация, пожилой и старческий возраст, отделение интенсивной терапии.

Для цитирования: Саетгараев А.К., Максимов И.Л., Закиров И.И., Шаймарданов И.В., Григорьева И.А., Гурылёва М.Э. Включение подготовленного окружения пациента в процесс ранней реабилитации онкохирургических пациентов в отделении анестезиологии и реанимации. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 373–380. DOI: 10.17816/KMJ2021-373.

Inclusion of the prepared patient relatives in the process of early rehabilitation of onco-surgical patients in the department of anesthesiology and intensive care

A.K. Saetgaraev^{1,2}, I.L. Maximov¹, I.I. Zakirov^{1,3}, I.V. Shaymardanov^{1,2}, I.A. Grigoreva¹, M.E. Guryleva¹

¹Kazan State Medical University Kazan, Russia;

²Tatarstan Cancer Center, Kazan, Russia;

³Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To study the influence of the trained environment of geriatric onco-surgical patients on the quality of the interventions in the complex of early postoperative rehabilitation in the Intensive Care Unit (ICU).

Methods. The 96 patients aged 73.3 ± 7.1 years operated on in the emergency onco-surgery clinic of the Tatarstan Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan between 2016 and 2020. Patients, similar in age and condition (American Society of Anaesthesiologists' Physical Status category III-E) were divided into three equal groups: the first group — generally accepted measures for early rehabilitation were carried out by medical staff; the second group — the prepared relatives of the patient was additionally involved in rehabilitation; the control group — early rehabilitation was not carried out. The quality of nutritional support and measures to prevent pressure ulcers, cognitive function were assessed. Statistical processing was performed by using Microsoft Excel 2007 and IBM SPSS Statistics version 20 software. The statistical significance of data was determined by using the chi-square test at $p < 0.05$.

Results. The involvement of previously trained relatives made it possible to reduce the incidence of pressure ulcers grade IV to 0%. There was a significant difference in the volume of assimilated enteral oral feeding (180.6 ± 20.8 ; 240.6 ± 20.8 ; 80.5 ± 10.2 ; $p < 0.05$) and the serum albumin level by 11 days after surgery (26.8 ± 1.5 ; 28.9 ± 1.2 ; 24.2 ± 1.1 g/L, respectively; $p < 0.05$). Assimilation of enteral oral feeding improved 3 times compared with the control group and 1.5 times compared with the first group ($p < 0.05$). Indicators of cognitive status by the Mini Mental State Examination (MMSE) on the 6th day were 23.3 ± 1.1 ; 25.3 ± 1.1 ; 21.2 ± 1.2 ($p < 0.05$), respectively.

Conclusion. A rationally organized preparation of the patient's environment for the implementation of care, participation in rehabilitation measures and the prevention of complications can improve outcomes of medical intervention and reduce the incidence of postoperative complications.

Keywords: information, preparation, education, patient, patient's environment, postoperative complications, rehabilitation, elderly and senile age, intensive care unit.

For citation: Saetgaraev A.K., Maximov I.L., Zakirov I.I., Shaymardanov I.V., Grigoreva I.A., Guryleva M.E. Inclusion of the prepared patient relatives in the process of early rehabilitation of onco-surgical patients in the department of anesthesiology and intensive care. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 373–380. DOI: 10.17816/KMJ2021-373.

Актуальность. На сегодняшний день в России по-прежнему лечение пациента на стационарном этапе основано на «традиционном» патерналистическом подходе и в большинстве случаев не предполагает активного участия ни самого пациента, ни его родственников в процессе лечения в условиях стационара [1]. Причём существует активное сопротивление (непонимание и нежелание) среди консервативной части медицинского сообщества и организаторов здравоохранения внедрению альтернативного подхода — с выделением ключевой роли информированного, обученного, подготовленного пациента и его окружения [1]. На самом деле, как показывает зарубежный опыт, подготовленное и обученное окружение пациента, помогая медицинскому персоналу, улучшает результаты лечения в медицинском учреждении, включая отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии (ОАРИТ) [2,3]. Активное привлечение окру-

жения пациента в процесс лечения, требует кардинального изменения менталитета медицинских работников и принципов организации лечения [4–6].

Цель исследования — изучение влияния обученного окружения гериатрических онкохирургических пациентов на качество проводимых мероприятий в комплексе ранней послеоперационной реабилитации в отделении анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии.

Материал и методы исследования. В исследование вошли 96 пациентов в возрасте $73,3 \pm 7,1$ года (люди пожилого и старческого возраста по классификации Всемирной организации здравоохранения), которым была проведена лапаротомия в клинике неотложной онкохирургии Республиканского онкологического диспансера Республики Татарстан с 2016 по 2020 г. по поводу острой обтурационной кишечной непроходимости опухолевого гене-

за в условиях общей анестезии в сочетании с эпидуральной. Исследуемые пациенты были отобраны и разделены на три группы, не различающиеся по возрасту, тяжести состояния (ШЕ по шкале Американского общества анестезиологов) и объёму операции, что позволило исключить появление ошибок в сравнении между группами и попарно.

— Первая группа состояла из 32 пациентов. В этой группе медицинский персонал проводил общепринятые мероприятия по ранней реабилитации в интенсивной терапии согласно методическим рекомендациям РеаБИТ [7,8].

— Вторая группа состояла из 32 пациентов. Из родственников этих пациентов, изъявивших желание оказать помощь в работе медицинского персонала, были отобраны 53 человека. Они прошли «школу обучения», были включены в состав мультидисциплинарной реабилитационной бригады и в течение периода нахождения пациента в ОАРИТ под руководством и контролем персонала осуществляли помощь в кормлении больного родственника, уходе за кожными покровами и слизистыми оболочками, проводили мышечно-суставную и дыхательную гимнастику, эмоционально-когнитивную поддержку (разговаривали с больными, показывали фотографии семьи, вспоминали положительные события совместной жизни, рассказывали добрые новости личного характера и др.). С 2020 г. программа была приостановлена в связи с известными ограничениями по распространению новой коронавирусной инфекции COVID-19.

— Группа контроля — 32 пациента, которым раннюю реабилитацию в ОАРИТ не проводили, информация была собрана ретроспективно из медицинских документов с 2016 по 2017 г.

Оценку степени развития пролежней осуществляли согласно положению «Отраслевой стандарт “Протокол ведения больных. Пролежни”». Клиническая картина и выраженность пролежней в области крестца разделялась по IV стадиям: I — устойчивая гиперемия, II — стойкая гиперемия, III — некроз с вовлечением мышц, IV — некроз до костных структур.

Качество проведения клинического питания оценивали согласно приказу Минздрава РФ №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации». Определялся объём усвоения назначенного перорального энтерального питания (так называемый метод SIP FEEDING¹). Для осуществления контроля эффективности оценивали динамику содержания альбумина в сыворотке крови как одного из самых первоначально рассматрива-

емых и универсальных сывороточных маркёров, указывающих на нарушение питания [9, 10]. Концентрацию альбумина и референтные показатели в пробах определяли на анализаторе Beckman Coulter AU480 (США) [10].

Клиническое послеоперационное питание рассчитывали из суточного потребления 30 ккал/кг в сутки, 1,4 г/кг в сутки белка, 2,5 г/кг в сутки жиров, 4 г/кг в сутки углеводов — согласно современным рекомендациям [11,12]. Изучали объём потребления дополнительно назначенной пероральной официальной специализированной высококалорийной сбалансированной по нутриентам жидкой смеси при переходе с парентерального на энтеральное сипинговое питание. Учитывали назначенный объём питания и фактически усвоенный. Затем фактический объём усвоенного питания переводили в долю (%) назначенного.

Проводили интегративную оценку психического статуса в периоперационном периоде. Для этого использовали рекомендованную для клинического применения в периоперационном периоде с целью первичной оценки состояния когнитивных функций и скрининга их нарушений, в том числе деменции, краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE — от англ. Mini Mental State Examination) [13,14]. Данный опросник состоит из 30 пунктов. Нормальные показатели MMSE составляют 28–30 баллов; лёгкие когнитивные расстройства — 24–27 баллов; деменция лёгкой степени — 20–23 балла; умеренная деменция — 11–19 баллов; тяжёлая деменция — 0–10 баллов. Оценку проводили до операции, затем на 2-е, 3-и, 4-е, 5-е и 6-е сутки послеоперационного периода.

Статистический анализ осуществлён с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics 20. При сравнении средних величин в нормально распределённых совокупностях использовали t-критерий Стьюдента. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлены в электронных таблицах Microsoft Excel 2007. Для проверки равенства медиан нескольких выборок использован критерий Краскела–Уоллиса. Исследова-

¹Под «сипингом» (в англоязычной медицинской литературе этот термин обозначают SIP FEEDING) в настоящее время понимают пероральный приём жидких питательных смесей через трубочку или очень маленькими глотками, медленно, по 100–200 мл/ч.

ние одобрено этическим комитетом (выписка из протокола локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета №1 от 02.03.2021).

Результаты. Нами на базе клиники анестезиологии и реаниматологии Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ Республики Татарстан была организована «школа обучения» родственников пациента навыкам медицинского ухода. Отбор желающих проводили совместно руководитель клиники анестезиологии и реаниматологии, заведующий и старшая медицинская сестра ОАРИТ путём собеседования (предлагали клинические ситуационные задачи и задавали вопросы общего плана) из числа людей, выразивших желание совместно пребывания с больными в ОАРИТ в послеоперационном периоде, с согласия пациента.

При этом окружение пациента должно было соответствовать четырём основным критериям:

- быть адекватными и представлять меру ответственности за пациента (понимать, что идеальных методов лечения не существует, и возможен отрицательный результат лечения);
- быть коммуникабельными (дружелюбно настроенным на сотрудничество, но без навязчивости);
- демонстрировать заинтересованность и сообразительность (понимать и вникать в методики лечения, оценивать возможные варианты изменения ситуации);
- быть корректными по отношению к сотрудникам медицинской организации и пациентам.

По каждому критерию экзаменатор тайно, без озвучивания и обсуждения выставлял участнику, проходящему отбор, положительный или отрицательный балл. В последующем баллы от каждого экзаменатора суммировали. Критерием прохождения был набор средней арифметической суммы не ниже 3 баллов. Претендентов, набравших сумму ниже 3 баллов, к обучению не допускали. Результаты отбора не комментировали и не обсуждали с участниками кастинга.

Программа школы состоит из трёх уровней обучения: I уровень — 60 мин, II и III уровни — по 30 мин (всего 2 ч).

I уровень обучения проводили совместно заведующий отделением, хирург-онколог, реабилитолог, медицинский психолог и старшая медицинская сестра отделения. Он включал теоретические вопросы организационно-правовых взаимоотношений, санитарно-эпидемиологических особенностей организации работы ОАРИТ, был посвящён понятиям наркоз и обезболивание; особенностям анатомии

тела и ротовой полости человека; правилам асептики и антисептики; особенностям питания в периоперационном периоде. Участникам рассказывали о правилах проведения противопролежневых мероприятий и дыхательной гимнастики. Демонстрировали работу приспособлений, уменьшающих давление на кожные покровы (таких, как подушки, поролон, валики). Объясняли правила приподнимания и перемещения пациента с исключением трения и сдвига тканей, поддержания комфортного состояния постели (стряхивание крошек, расправления складок на постели). Обучали основам ухода за кожей. Участникам «школы обучения» рассказывали об эмоционально-когнитивных особенностях пациентов ОАРИТ, приводили примеры организации психологической поддержки больных. Обучающий материал излагали в доступной форме, без сложных и научных терминов, с использованием демонстрационных технологий, презентаций и учебных фильмов.

II уровень обучения проводили врач-реаниматолог, реабилитолог и старшая медицинская сестра ОАРИТ. В течение симуляционного занятия на манекене в полный рост отрабатывали технику противопролежневых мероприятий, а на макете головы — мануальные навыки гигиены ротовой полости, энтерального зондового и перорального питания (SIP FEEDING).

На III уровне обучения под руководством старшей медицинской сестры ОАРИТ полученные мануальные навыки отрабатывали непосредственно на родственнике-пациенте отделения интенсивной терапии. Затем обученных родственников закрепляли за медсестрой-наставником и привлекали к уходу за пациентами в составе мультидисциплинарной реабилитационной бригады.

В период новой коронавирусной эпидемии COVID-19 работу школы пришлось приостановить, но полученные положительные результаты дают основание планировать открытое проспективное изучение эффективности ухода и реабилитации пациентов с привлечением обученных в нашей школе родственников-волонтеров в сравнении с традиционной реабилитацией в ОАРИТ с целью внедрения в клинику анестезиологии и интенсивной терапии Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ и, возможно, распространения нашего опыта.

При оценке степени развития пролежней (оценку проводили на 10-е сутки нахождения в ОАРИТ) были получены следующие результаты. Во всех трёх группах, у всех пациентов (100%) был диагностирован пролежень

Таблица 1. Назначенный и усвоенный объем перорального питания

Объем питания	Группа контроля	Первая группа	Вторая группа
Назначенное питание, мл*	320,0	315,0	290,0
Усвоенное питание, мл*	80,5	180,6	240,6
Усвоенная доля, %	25,5	57,3	82,9

Примечание: *среднее арифметическое.

в области крестца, но степень его выраженности в группах наблюдения различалась.

Согласно оценке пролежней по «Отраслевому стандарту...» в первой группе ($n=32$) I степень выраженности пролежней диагностирована у 59% пациентов, II степень — у 28%, III степень — у 10%, IV степень — у 3%. Во второй группе ($n=32$) соотношение было другим и показало снижение степени тяжести клинических проявления пролежней: I степень — 80%, II степень — 16%, III степень — 4%, IV степень — 0%. Анализ показателей контрольной группы ($n=32$) показал: I степень (наименьшая) — 16%, II степень — 52%, III степень — 22%, IV степень (наиболее тяжелая) — 10% [15].

Сравнив полученные результаты, можно видеть, что первые две группы, — проходящие реабилитацию в рамках протокола РеабИТ [7] и проходящие реабилитацию в рамках РеабИТ с привлеченными к реабилитации родственниками, — имеют лёгкую степень пролежневых поражений, тогда как результаты контрольной группы указывают на значительное увеличение выраженности проявления пролежней. Кроме того, можно наблюдать снижение доли случаев некротических проявлений. Так, сравнивая контрольную группу пациентов с общепринятыми методиками реабилитации и группу пациентов, к реабилитации которых привлечено их окружение, можно заключить, что контрольная группа имеет достаточно высокую частоту проявления тяжёлой пролежней IV степени (некроз) — 10% пациентов, в первой группе — 3%, во второй группе — 0%.

Исследовали показатели качества проведения клинического энтерального перорального питания методом SIP FEEDING (табл. 1, 2).

Сравнивали объёмы назначенного и усвоенного питания, а также содержание альбумина во всех группах.

При этом было обнаружено, что в отношении усвоения энтерального перорального питания пациенты в группе ранней реабилитации с привлечением родственников имели более высокие показатели фактического потребления энтерального питания в послеоперационном периоде (см. табл. 2).

Различие между всеми группами и различие попарно достоверно ($p < 0,05$), за исключением показателя «количество назначенного питания» ($p=0,891$), в отношении которого достоверная разница отсутствует и доказывает однородность показателей сравниваемых групп. Объём усвоения энтерального перорального питания (SIP FEEDING) в контрольной группе составил — 25,5%, в первой группе — 57,3%, во второй — 82,9% назначенного объёма (см. табл. 1).

Недостаточность питания — независимый фактор риска увеличения количества осложнений, смертности, продолжительности госпитализации и расходов [11, 12]. Сравнение между собой трёх групп (двух наблюдаемых и одной контрольной) показало, что контрольная группа, реабилитацию которой не проводили, имела низкие результаты потребления и усвоения смеси, тогда как первая и вторая группы показали хорошие результаты, причём пациенты, которым программу энтерального перорального питания (SIP FEEDING) проводили не только медицинские работники, но и родственники, имели высшие показатели.

Аналогична картина и в отношении показателей альбумина. В группе ранней реабилитации с привлечением родственников пациенты имели более быстрое увеличение содержания альбумина в послеоперационном периоде. В норме концентрация альбумина в крови составляет 34–54 г/л [10]. Как показали наши результаты, во всех трёх группах зарегистрировано изначальное, характерное для онкологических пациентов снижение количества альбумина в дооперационном периоде в сравнении с нормой (в первой группе — $28,1 \pm 1,1$ г/л, во второй группе — $28,6 \pm 1,8$ г/л, в группе контроля — $29,2 \pm 1,1$ г/л; $p=0,891$). Достоверной разницы между группами до операции нет. Анализ его уровня в сыворотке крови на 11-е сутки

Таблица 2. Сравнение назначенного и фактически усвоенного объёма энтерального питания

Объём питания	Группа контроля	Первая группа	Вторая группа	$P_{к-1}$	$P_{к-2}$	P_{1-2}
Назначенное питание, мл	$320,0 \pm 40,6$	$315,0 \pm 35,4$	$290,0 \pm 44,2$	0,891	0,891	0,891
Усвоенное питание, мл	$80,5 \pm 10,2$	$180,6 \pm 20,8$	$240,6 \pm 20,4$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$

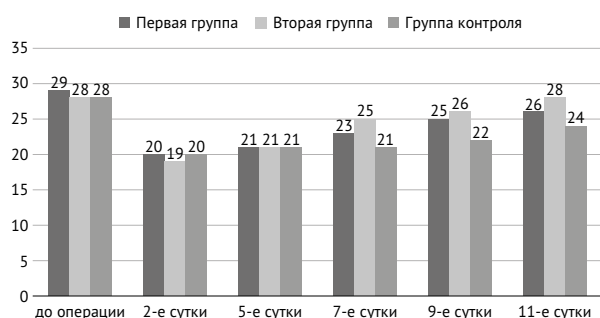


Рис. 1. Динамика изменений уровня альбумина в пред- и послеоперационном периодах

послеоперационного периода выявил значимые различия в группах (рис. 1). Как в первой, так и во второй группе он был выше, чем в группе контроля: $26,8 \pm 1,5$; $28,9 \pm 1,2$ и $24,2 \pm 1,1$ г/л соответственно ($p < 0,05$), максимальные показатели были во второй группе.

Сравнение показателей уровня альбумина в группе контроля, первой и второй группах также можно выразить разницей данных показателей в предоперационном и послеоперационном состояниях. Представленная диаграмма визуально отражает средний результат разницы содержания альбумина в крови в каждой из групп и его размах до операции и после неё на 11-е сутки. Анализ проведён с помощью критерия Краскела–Уоллиса, для более точного описания наблюдаемых тенденций был использован критерий Манна–Уитни, позволяющий оценить различия показателей при сравнении групп попарно и между всеми группами.

Как видно из рис. 1, худший результат в плане восстановления содержания альбумина к дооперационному уровню зарегистрирован в контрольной группе, тогда как результаты второй группы указывают на то, что показатель пришёл в исходную норму к концу срока наблюдения.

Кроме того, мы изучали наличие и степень нарушения когнитивных способностей, которые могли произойти (или произошли) у онкологических гериатрических пациентов в послеоперационном периоде. Для этого мы 6-кратно (до операции и на 2–6-е сутки после проведённого хирургического вмешательства) использовали MMSE (или тест Folstein) — метод, достаточно чувствительный для отслеживания когнитивных изменений у человека с течением времени, рекомендованный медицинским сообществом для документирования реакции больного на лечение. Цель теста по MMSE не состояла в том, чтобы диагностировать какую-либо конкретную нозологическую патологию, с помощью него мы документировали динамику восстановления когнитивных способностей пациентов.

До операции было зафиксировано снижение первичных показателей в сравнении с нормой (норма MMSE 28–30 баллов), что мы трактовали как лёгкие когнитивные нарушения и объясняли возрастным фактором. На этом этапе показатели всех трёх групп были схожи ($25,1 \pm 1,1$; $24,1 \pm 1,2$ и $25,1 \pm 1,2$ балла у первой, второй группы и группы контроля соответственно), достоверной разницы между ними не выявлено ($p > 0,05$).

На 2-е сутки после хирургического вмешательства, проведённого под общей анестезией, произошло резкое падение показателей по сравнению с дооперационным периодом, и это падение также было паритетным (17, 16 и 17 баллов соответственно), что также показало отсутствие достоверных различий между сравниваемыми группами. Мы трактовали это как проявление острой послеоперационной когнитивной дисфункции и объяснили реакцией на общую анестезию.

При последующих оценках с интервалом в 2 дня отмечена положительная динамика показателей когнитивных нарушений у всех пациентов, но группы различались по скорости восстановления когнитивных способностей.

Так, на 6-е сутки, у пациентов, которым проводили раннюю реабилитацию без участия обученных родственников, показатели теста Folstein (MMSE) улучшились, но не достигли первоначальных значений (23 балла на 6-е сутки после операции по сравнению с 25 баллами до операции).

В группе контроля показатели теста Folstein (MMSE) имели более медленную динамику ($25,1 \pm 1,1$ балла до операции и $21 \pm 1,3$ балла на 6-е сутки после операции), к исходным показателям значение не вернулось, разница между первичным и финальным измерением достоверна ($p < 0,05$).

В группе пациентов, которым проводили первичную реабилитацию и за которыми дополнительно наблюдали и осуществляли уход обученные родственники, динамика восстановления нарушенных нейропсихологических функций была более быстрой и заметной ($24,2 \pm 1,1$ балла до операции и $25,1 \pm 1,1$ балла на 6-е сутки), причём в послеоперационном периоде показатель теста Folstein (MMSE) оказался не достоверно, но выше, чем в исходной точке, чего не было зафиксировано в других группах.

Наглядно все эти изменения представлены на рис. 2.

Различия показателей нейропсихологического статуса между первой и второй группами в конце наблюдения (на 6-е сутки после оперативного вмешательства) не были достоверными

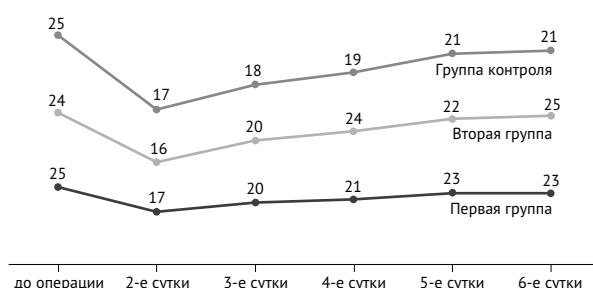


Рис. 2. Динамика изменений индекса когнитивной функции по краткой шкале оценки психического статуса в трёх наблюдаемых группах до операции и в послеоперационном восстановительном периоде

(25,1±1,1 и 23,1±1,1 балла), а между второй группой и группой контроля оказались достоверными (25,1±1,1 и 21±1,3 балла; $p < 0,05$). Нами был сделан вывод о благотворном влиянии ранней реабилитации больных на динамику нейропсихологических процессов и о положительной роли родственников, помогающих медицинскому персоналу не только в уходе, но и в активации мыслительных функций пациентов в ОАРИТ.

Обсуждение. Рационально организованный процесс информирования, обучения и подготовки родственников пациента к осуществлению общего ухода, участию в реабилитационных мероприятиях и профилактике возможных осложнений под руководством медицинского персонала в условиях ОАРИТ позволяет улучшить результаты медицинской помощи гериатрическим пациентам с острой обтурационной кишечной непроходимостью опухолевого генеза.

При стандартной ранней реабилитации пациентов пролежни тяжёлой IV степени к 10-му дню после операции зарегистрированы в 3% случаев, при применении стандарта ранней реабилитации с привлечением к уходу за больным родственников пациента — в 0%, что демонстрирует преимущество перед отсутствием ранней реабилитации (10%).

Участие родственников положительно сказывается на качестве организации клинического энтерального перорального питания (SIP FEEDING). Объём усвоения энтерального сипинг-питания в контрольной группе составил 25,5%, в первой группе — 57,3%, во второй — 82,9% назначенного объёма. Показатели содержания альбумина в крови (28,9±1,0 г/л) в группе с участием подготовленных родственников превышали показатели группы, в которой проводили традиционную реабилитацию (26,8±1,5; $p < 0,05$).

Включение в программу профилактики когнитивно-афферентных нарушений общения пациента со своими родственниками в ОАРИТ облегчает возврат больного к исходному соци-

альному статусу, обеспечивает реабилитацию когнитивно-эмоциональных нарушений. При сравнении индекса по MMSE в послеоперационном периоде у пациентов, которым проводили раннюю реабилитацию (23,3±1,1 балла) и раннюю реабилитацию с привлечением родственников (25,3±1,1 балла), показатели оказались выше в группе с участием обученных родственников ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Привлечение подготовленного, информированного и обученного окружения гериатрического пациента под контролем медицинского персонала в лечебно-реабилитационный процесс в отделении анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии учреждения онкологического профиля способствует повышению качества оказываемой медицинской помощи в виде снижения тяжести гнойно-инфекционных осложнений, вызванных пролежнями, уменьшения когнитивных нарушений, улучшения показателей восстановления нутритивного статуса.

2. В рамках создания партнёрских отношений медицинского персонала с пациентом целесообразно привлекать к процессу ранней реабилитации информированное, обученное, подготовленное окружение (родственников) пациентов.

Участие авторов. А.К.С. — работа с пациентами и их родственниками, физикальный осмотр пациентов, написание текста, анализ медицинской литературы; И.Л.М. — анализ нормативно-правовых актов, написание текста; И.И.З. — работа с пациентами и их родственниками, физикальный осмотр пациентов, написание текста, анализ медицинской литературы; И.В.Ш. — анализ нормативно-правовых актов, научное редактирование; М.Э.Г. — этическое сопровождение проводимой работы, консультирование по вопросам проведения клинических исследований и статистическим расчётам; И.А.Г. — сбор материалов, формирование таблиц и их описание.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заключение Комитета по охране здоровья от 05.06.2018 «По проекту Федерального закона №359335-7 «О внесении изменения в часть 1 статьи 79 Федерального закона Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»». <http://www.consultant.ru/cons/cgi/>

online.c (дата обращения: 02.02.2021). [Conclusion of the Health Protection Committee of 05.06.2018 "On the draft Federal Law No. 359335-7 "On Amendments to Part 1 of Article 79 of the Federal Law On Basics of Health Protection of the Citizens in the Russian Federation". <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.c> (access date: 02.02.2021). (In Russ.)]

2. Lamas D., Nurse-Led M.D. Communication in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 2431–2432. DOI: 10.1056/NEJMe18045766.

3. Chiarchiaro J., Ernecoff N.C., Scheunemann L.P., Hough C.L., Carson Sh.S., Peterson M.W., Anderson W.G., Steingrub J.S., Arnold R.M., White D.B. Physicians rarely elicit critically ill patients' previously expressed treatment preferences in intensive care units. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (2): 242–245. DOI: 10.1164/rccm.201611-2242LE.

4. Cunningham T.V., Scheunemann L.P., Arnold R.M., White D. How do clinicians prepare family members for the role of surrogate decision-maker? *J. Med. Ethics.* 2018; 44: 21–26. DOI: 10.1136/medethics-2016-103808.

5. Davidson J.E., Aslakson R.A., Long A.C., Puntillo K.A., Kross E.K., Hart J., Cox C.E., Wunsch H., Wickline M.A., Nunnally M.E., Netzer G., Kentish-Barnes N., Sprung C.L., Hartog C.S., Coombs M., Gerritsen R.T., Hopkins R.O., Franck L.S., Skrobik Y., Kon A.A., Scruth E.A., Harvey M.A., Lewis-Newby M., White D.B., Swoboda S.M., Cooke C.R., Levy M.M., Azoulay E., Curtis J.R. Guidelines for family-centered care in the neonatal, pediatric, and adult ICU. *Crit. Care Med.* 2017; 4 (5): 103–128. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002169.

6. Kon A.A., Davidson J.E., Morrison W., Danis M., White D.B. Shared decision making in ICUs: an American College of Critical Care Medicine and American Thoracic Society policy statement. *Crit. Care Med.* 2016; 44: 188–201. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001396.

7. Белкин А.А., Лейдерман И.Н., Давыдова Н.С. *Реабилитация в интенсивной терапии РеабИТ*. Клинические рекомендации. 2015; 52 с. [Belkin A.A., Leyderman I.N., Davydova N.S. *Reabilitatsiya v intensivnoy terapii ReabIT*. Klinicheskie rekomendatsii. 2015; 52 p. (In Russ.)]

8. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Вербицкая Е.В., Аронов Д.М., Белкин А.А., Беляев А.Ф., Бодрова Р.А., Бубнова М.Г., Буйлова Т.В., Мальцева М.Н., Мишина И.Е., Нестерин К.В., Никифоров В.В., Прокопенко С.В., Сарана А.М., Стаховская Л.В., Суворов А.Ю., Хасанова Д.Р., Цыкунов М.Б., Шамалов Н.А., Яшков А.В. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Предварительные результаты реабилитации на первом и втором этапах медицинской реабилитации. *Вестн. восстановит. мед.* 2017; (2): 10–15. [Ivanova G.E., Melnikova E.V., Shmonin A.A., Verbitskaya E.V., Aronov D.M., Belkin A.A., Belyaev A.F., Bodrova R.A., Bubnova M.G., Builova T.V., Maltseva M.N., Mishina I.E., Nesterin K.V., Nikiforov V.V., Prokopenko S.V., Sarana A.M., Stakhovskaya L.V., Suvorov A.Yu., Khasanova D.R., Tsykunov M.B., Shamalov N.A., Yashkov A.V. Pilot project "Development of the medical rehabilitation system in Russian Federation (dome)". Preliminary results of implementation in the first and second stages. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2017; (2): 10–15. (In Russ.)]

9. Арыкан Н.Г., Шестопалов А.Е., Петрова М.В. Нутритивная реабилитация в онкологии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. *Физическая и реабилит. мед., мед. реабилитация*. 2019; 1 (3): 3–10. [Arykan N.G., Shestopalov A.E., Petrova M.V. Nutritional rehabilitation in oncology after surgery in the upper gastrointestinal tract. *Fizicheskaya i reabilita-*

tsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya. 2019; 1 (3): 3–10. (In Russ.)] DOI: 10.36425/2658-6843-2019-3-3-10.

10. Парфёнов А.Л., Петрова М.В., Кирячков Ю.Ю., Захарченко В.Е. Прогностическая информативность функциональной активности и концентрации сывороточного альбумина у пациентов в хроническом критическом состоянии с различным исходом заболевания. *Медико-фармацевтич. ж. «Пульс»*. 2020; 22 (11): 13–23. [Parfenov A.L., Petrova M.V., Kiryachkov Yu.Yu., Zakharchenko V.E. Prognostic informativeness of functional activity and serum albumin concentration in patients in chronic critical illness with different disease outcomes. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal "Puls"*. 2020; 22 (11): 13–23. (In Russ.)] DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-11-13-23.

11. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Ломидзе С.В., Мазурок В.А., Нехаев И.В., Николаенко Э.М., Николенко А.В., Поляков И.В., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. *Вестн. интенсивной терап. им. А.И. Салтанова*. 2018; (3): 5–21. [Leyderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Lomidze S.V., Mazurok V.A., Nekhaev I.V., Nikolaenko E.M., Nikolenko A.V., Poliakov I.V., Sytov A.V., Yaroshetskiy A.I. Perioperative nutritional support. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of critical care*. 2018; (3): 5–21. (In Russ.)] DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-5-21.

12. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO*. 2019; 9 (3s2): 639–647. [Sytyov A.V., Leyderman I.N., Lomidze S.V., Nekhaev I.V., Khoteev A.Zh. Prakticheskie rekomendatsii po nutritivnoy podderzhke onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2019; 9 (3s2): 639–647. (In Russ.)]

13. Pinto T.C.C., Machado L., Bulgacov T.M., Rodrigues-Júnior A.L., Costa M.L.G., Ximenes R.C.C., Sougey E.B. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Intern. Psychogeriatrics*. 2019; 31 (4): 491–504. DOI: 10.1017/S1041610218001370.

14. Саегараев А.К., Шаймарданов И.В., Закиров И.И., Пашеев А.В., Садыков К.К. Ранняя когнитивно-эмоциональная реабилитация онкохирургического больного в отделении интенсивной терапии с привлечением его родственников. *Паллиатив. мед. и реабилитация*. 2017; (1): 26–29. [Sayetgaraev A.K., Shaimardanov I.V., Zaciroy I.I., Pasheev A.V., Sadykov K.K. Early cognitive and emotional rehabilitation with oncological patients relatives assistance in intensive care unit. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2017; (1): 26–29. (In Russ.)]

15. Саегараев А.К., Шаймарданов И.В., Егоров В.И., Максимов И.Л., Садыков К.К. Опыт привлечения информированных и подготовленных родственников к лечению гериатрического пациента на примере проведения противопролежневых мероприятий в раннем послеоперационном периоде в отделение реанимации. *Паллиатив. мед. и реабилитация*. 2020; (1): 5–9. [Saetgaraev A.K., Shaimardanov I.V., Egorov V.I., Maximov I.L., Sadykov K.K. Experience of attracting informed and prepared relatives to treating a geriatric patient on an example of anti-anti-event activities in the early post-operation period. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2020; (1): 5–9. (In Russ.)]

Циркулярная резекция шейного отдела трахеи без интубации

Андрей Леонидович Акопов*, Михаил Генрихович Ковалев

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Представить опыт использования нового подхода к хирургическому лечению рубцовых стенозов шейного отдела трахеи — циркулярной резекции трахеи без применения эндотрахеальной интубации.

Методы. Использованная методика включала предварительное эндопротезирование зоны стеноза металлокаркасным стентом вместо её бужирования; введение надгортанного воздухопроводящего устройства I-Gel вместо интубационной трубки и проведение через него катетера для обеспечения струйной вентиляции лёгких. Эндопротез удаляли вместе с участком резецированной трахеи. Методика резекции шейного отдела трахеи с применением надгортанного воздухопроводящего устройства реализована у 22 пациентов с рубцовыми стенозами трахеи.

Результаты. Протяжённость резекции составила от 15 до 45 мм (в среднем 27 ± 3 мм). Продолжительность оперативных вмешательств была от 65 до 180 мин (в среднем 109 ± 9 мин). Предварительное эндопротезирование исключало предоперационное бужирование трахеи, облегчало интраоперационную оценку протяжённости зоны стеноза. Отсутствие интубационной трубки способствовало более комфортным условиям формирования анастомоза трахеи, был исключён риск травмы анастомоза при её удалении. Осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Длительность госпитализации в послеоперационном периоде составила от 10 до 14 сут (в среднем 12 ± 2 сут). В отдалённые сроки рестенозов не выявлено.

Вывод. Выполнение циркулярной резекции трахеи без её интубации позволяет хирургу работать в комфортных условиях с соблюдением на всём протяжении операции условий безопасности обеспечения проходимости дыхательных путей за счёт установки надгортанного воздухопроводящего устройства.

Ключевые слова: рубцовый стеноз трахеи, циркулярная резекция трахеи, без интубации, надгортанное воздухопроводящее устройство, металлокаркасный стент, дексмететомидин.

Для цитирования: Акопов А.Л., Ковалев М.Г. Циркулярная резекция шейного отдела трахеи без интубации. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2021-381.

Cervical tracheal resection without intubation

A.L. Akopov, M.G. Kovalev

Pavlov First State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To present the experience in a new approach for the surgical treatment of cicatricial cervical tracheal stenosis — tracheal resection without using an endotracheal tube.

Methods. The technique includes preliminary metal stent placement instead of bougienage in the stenosis zone; introduction of the supraglottic airway device I-Gel instead of the endotracheal tube and; jet ventilation through the supraglottic airway device. The stent is removed together with the resected trachea. The technique of cervical tracheal resection using the supraglottic airway device was implemented in 22 patients with cicatricial tracheal stenosis.

Results. The resection length ranged from 15 to 45 mm (on average, 27 ± 3 mm). The duration of surgical interventions ranged from 65 to 180 minutes (on average, 109 ± 9 minutes). Preliminary stenting excluded preoperative bougienage of the trachea and facilitated intraoperative assessment of the extent of the stenosis. The absence of an endotracheal tube facilitated the formation of anastomosis of the trachea, eliminated the risk of

trauma to the anastomosis during tube removal. There were no complications in the early postoperative period. The length of postoperative hospital stay ranged from 10 to 14 days (on average, 12 ± 2 days). No restenosis was detected at long term follow-up.

Conclusion. Performing tracheal resection without intubation allows the surgeon to work comfortably, observing the safety conditions for ensuring airway patency throughout the operation by installing a supraglottic airway device.

Keywords: benign tracheal stenosis, tracheal resection, non-intubated, supraglottic airway device, stenting, dexmedetomidine.

For citation: Akopov A.L., Kovalev M.G. Cervical tracheal resection without intubation. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2021-381.

Введение. Лучшим методом радикального лечения доброкачественных стенозов трахеи служит циркулярная резекция стенозированного сегмента с формированием трахеотрахеального или ларинготрахеального анастомоза [1,2]. Такая операция, особенно при стенозе в шейном отделе трахеи, в руках опытных хирургов характеризуется хорошими непосредственными и отдалёнными результатами. При необходимости резекции более 50% длины всей трахеи существенно возрастает риск несостоятельности анастомоза, развития рестеноза, поэтому многие хирурги считают такие резекции нецелесообразными.

Особое внимание в процессе операции уделяют вентиляции лёгких. Герметичность дыхательных путей в процессе проведения операции нарушается, и достижение адекватного газообмена в лёгких нередко становится непростой задачей [3,4].

Традиционное анестезиологическое обеспечение операций на трахее. Для анестезиологического обеспечения обычно используют общую тотальную внутривенную анестезию [5]. Пройодимость дыхательных путей для обеспечения газообмена при хирургических вмешательствах на трахее традиционно осуществляют путём интубации трахеи с проведением эндотрахеальной трубки (ЭТТ) в один из главных бронхов или оставлением её в просвете трахеи [6], причём предварительно необходимо выполнить бужирование трахеи для проведения ЭТТ через зону стеноза.

После вскрытия просвета трахеи и нарушения герметизации дыхательных путей ЭТТ можно ввести в каудальный конец трахеи через операционную рану (шунт-дыхание). Её можно установить в краниальный участок трахеи, и через неё в зону резекции провести более тонкую трубку (катетер) для осуществления прерывистой струйной вентиляции при разгерметизации контура. Также хирург может выполнять резекцию трахеи при использовании так называемой потоковой апноэтической оксигенации, когда через ЭТТ, дистальный конец

которой установлен непосредственно над зоной резекции, через внутрипросветно предустановленный катетер после разгерметизации контура начинает подаваться постоянный поток кислорода [7]. Крайне редко в последние годы поддержание оксигенации во время операций на трахее обеспечивают с помощью экстракорпоральной оксигенации. У каждого из рассматриваемых методов есть свои преимущества и недостатки.

Преимущества и недостатки применения ЭТТ. Основное преимущество применения ЭТТ — хороший контроль состояния дыхательных путей до разгерметизации трахеи. После вскрытия просвета трахеи хирург вводит стерильную армированную ЭТТ через операционную рану в дистальный конец трахеи, трахеальную манжету раздувают, трубку подсоединяют к аппарату вентиляции.

Последующие действия в операционной ране хирург вынужден осуществлять «вокруг» трубки, наличие ЭТТ в операционном поле может затруднять работу хирургической бригады, усложнять формирование анастомоза. Периодически, в наиболее технически сложные этапы операции, ЭТТ можно на короткое время извлекать из дистального отдела трахеи, обычно это время не должно превышать 1–2 мин на фоне контроля уровня сатурации кислородом (не ниже 80%).

К другим недостаткам интубации трахеи при операциях по поводу рубцовых стенозов трахеи можно отнести необходимость грубого проталкивания ЭТТ через зону стеноза, что неизбежно приводит к дополнительной травматизации стенки трахеи в зоне будущего анастомоза. Нередко перед интубацией пациента необходимо выполнить бужирование зоны стеноза ригидными инструментами, что также способствует дополнительной травматизации, развитию кровотечения, надрывам здоровых участков слизистой оболочки. В ряде случаев, особенно при «высоких» стенозах, корректная установка ЭТТ достаточно сложна. Нельзя не отметить, что раздутая манжета ЭТТ оказыва-

ет давление на стенку трахеи, негативно влияет на кровоснабжение слизистой оболочки, что может отразиться на заживлении анастомоза.

Через ЭТТ несложно вводить в трахею и бронхи различные инструменты, однако размер их ограничен внутренним диаметром трубки, который при стенозах трахеи не может быть большим. При наличии ЭТТ невозможно осуществлять эндоскопический контроль состояния голосовых складок. Экстубация трахеи при уже наложенном трахеальном анастомозе также может травмировать зону анастомоза и сама по себе создавать условия для развития послеоперационных осложнений [8]. Несмотря на рассмотренные ограничения, подавляющее большинство специалистов, оперирующих на трахее, соглашались с использованием именно такой техники анестезиологического обеспечения.

Преимущества и недостатки струйной вентиляции. Струйная вентиляция подразумевает доставку в дыхательные пути дыхательной смеси под давлением через тонкий катетер. Вентиляция через катетер может проводиться разными конечными объёмами дыхательной смеси, например малыми объёмами, но часто (высокочастотная струйная вентиляция), или большими объёмами, но существенно реже (нормочастотная струйная вентиляция) [9].

Традиционно катетер для струйной вентиляции лёгких проводят в трахею через предварительно установленную ЭТТ. Такая технология позволяет обеспечить адекватную вентиляцию лёгких при вскрытом просвете трахеи, причём наличие в трахее катетера диаметром не более 3 мм, проведённого через зону диастаза между краниальным и каудальным концами диастаза, не должно мешать хирургу сшить концы трахеи и сформировать надёжный анастомоз. Более того, катетер для струйной вентиляции можно легко извлечь из зоны диастаза или ввести повторно, так как доступ в трахею при наличии ЭТТ не представляет особых сложностей.

Применение струйной вентиляции лёгких при резекции трахеи традиционно предполагает необходимость её интубации для обеспечения адекватного выдоха до момента разгерметизации трахеи. По этой причине могут проявиться все характерные недостатки, связанные с интубацией трахеи, включая этап извлечения ЭТТ. Если эвакуация выдыхаемого объёма, даже кратковременно, будет нарушена, возможна баротравма с формированием одно- или двустороннего пневмоторакса. Нередко в процессе применения такого метода вентиляции лёгких развивается гиперкапния, а у па-

циентов с нарушенной растяжимостью лёгких достижение оксигенации вообще затруднено.

Надгортанные воздухопроводящие устройства (НВУ). Использовать преимущества струйной вентиляции лёгких и при этом избежать недостатков эндотрахеальной интубации позволяет применение НВУ [10]. К таким устройствам относят ларингеальные маски и надгортанный воздуховод I-Gel. Конструкция ларингеальной маски обеспечивает воздухопроницаемое уплотнение вокруг входа в гортань за счёт раздуваемой манжетки, гарантируя надёжность воздушного канала во время спонтанной или искусственной вентиляции при общей анестезии. Надгортанный воздуховод I-Gel с нераздувной гелевидной манжетой, зеркально отражающей структуры гортаноглотки, представляет собой идеологический аналог ларингеальной маски. В отличие от конструкций многих ларингеальных масок, I-Gel не имеет защитной перфорированной диафрагмы, что может упрощать проведение бронхоскопа.

НВУ вводят в нижнюю часть глотки, голосовые связки остаются интактными. Процедура установки НВУ значительно проще и менее травматична, чем ЭТТ. Можно относительно легко манипулировать гибким эндоскопом, проводником для катетера и самим катетером для струйной вентиляции как в дистальной части НВУ, так и в гортани, и в просвете трахеобронхиального дерева.

В табл. 1 представлены сравнительные характеристики применения ЭТТ и НВУ при операциях на трахее [11–13].

Предлагаемая технология использования НВУ и отказа от ЭТТ может быть безопасна только в тех случаях, когда просвет трахеи в зоне стеноза достаточен для адекватного выдоха. Эту наиболее сложную задачу можно решить путём предварительного бужирования трахеи (о недостатках этого подхода сказано выше) или временного эндопротезирования зоны стеноза.

Эндопротезирование зоны стеноза трахеи. Для обеспечения адекватного выдоха при струйной вентиляции лёгких, по нашему опыту, при протяжённости стеноза не более 3–4 см минимальный просвет не должен быть менее 7 мм [14]. При большей степени стеноза возрастает риск развития баротравмы лёгкого, каждая следующая струя поступающей в трахею воздушной смеси повышает давление в дыхательных путях мелкого калибра, и может развиться пневмоторакс. Для предупреждения такого осложнения целесообразно заранее, за несколько суток до операции установить в зону стеноза эндопротез.

Таблица 1. Сравнительная характеристика надгортанного воздухопроводящего устройства (НВУ) и эндотрахеальной трубки (ЭТТ) при резекции трахеи

Факторы	НВУ	ЭТТ
Обеспечение вентиляции	Обеспечивает независимо от зоны стеноза	Невозможно корректно установить при высоком стенозе
Возникновение кашлевого рефлекса	Исключает рефлекс с трахеи	Способствует
Воздействие на область патологического процесса	Не ухудшает заживление анастомоза	Отрицательное воздействие давления манжеты ЭТТ на кровоток в трахее
Эндоскопический контроль	Облегчает	Ограничивает
Внутрипросветная доставка и контроль установки оборудования, например, установка катетера для струйной искусственной вентиляции лёгких	Облегчается	Ограничена диаметром ЭТТ
Экстубация после операции	Более безопасна. Снижает риск продлённой искусственной вентиляции лёгких	Требует тщательного контроля
Обеспечение выдоха через зону стеноза при струйной вентиляции	Риск баротравмы	Определяется диаметром ЭТТ

Рекомендуют избегать установки различных стентов в трахею, если есть возможность радикальной циркулярной резекции стенозированного участка с наложением анастомоза. Наличие стента само по себе стимулирует рост грануляционной ткани и способствует воспалительным изменениям в стенке трахеи, что неизбежно приводит к увеличению протяжённости стеноза [15]. По этой причине показания к установке стентов при доброкачественных стенозах связаны почти всегда с невозможностью одномоментного радикального хирургического лечения. Общеизвестно, что при доброкачественных стенозах желательнее применение силиконовых стентов. Металлокаркасные стенты, хоть и гораздо проще устанавливаются, достаточно быстро врастают в рубцовую ткань, нередко вызывают пролежни стенки трахеи, и уже через несколько недель их чрезвычайно сложно извлечь.

В то же время, применение саморасправляющихся металлокаркасных стентов на короткое время, достаточное для подготовки пациента к хирургической резекции и проведения интраоперационной анестезии, представляется исключительно удобным, полностью лишённым недостатков, характерных для применения этих эндопротезов на длительный срок. Наличие такого стента преследует две цели. Во-первых, обеспечивается достаточный просвет трахеи в зоне стеноза, что позволит минимизировать риск баротравмы лёгкого во время операции. Во-вторых, стентирование металлокаркасными стентами как этап подготовки к операции циркулярной резекции трахеи при декомпенса-

ции её рубцового стеноза может служить альтернативой существенно более травматичным технологиям (например, бужированию) для временного восстановления проходимости дыхательного пути.

Размер стента подбирают индивидуально. При этом необязательно и даже нежелательно, чтобы стент перекрывал всю зону стеноза. Вполне достаточно протезировать наиболее суженный участок трахеи, чтобы дистальный и проксимальный края стента не выходили за пределы рубцовоизменённой части трахеи. Металлические стенты устанавливаются просто и надёжно с помощью гибкого бронхоскопа, миграция их практически исключена. Наличие стента позволит восстановить адекватную вентиляцию лёгких на время, необходимое для подготовки пациента к радикальной операции, и в процессе самого хирургического вмешательства до пересечения трахеи дистальнее зоны стеноза. Сам стент удаляют во время операции вместе с резецированным участком трахеи.

Учитывая нежелательность длительного нахождения металлических стентов в трахее, эндопротез необходимо установить не ранее чем за 3 нед до предполагаемого хирургического вмешательства. Удалённый при операции стент не повреждается, и при необходимости его можно использовать повторно.

Методика проведения операции. *Взаимодействие торакального хирурга, анестезиолога и врача-эндоскописта.* Вопрос такого взаимодействия чрезвычайно важен в хирургии трахеи, начиная с совместного предоперационного обсуждения плана операции с учётом инди-

видуальных особенностей конкретного клинического случая. Такие особенности, как хирургический доступ, трахеостомия в анамнезе, наличие функционирующей трахеостомы, выраженность сопутствующей патологии, длина резецируемого участка, расстояние от голосовых складок до проксимальной границы стеноза и другие, необходимо тщательно анализировать.

И хирург, и анестезиолог, правда, с разных сторон, должны адекватно контролировать проходимость дыхательных путей и обеспечить адекватный газообмен. Принципиально важна роль врача-эндоскописта на любом этапе операции — контроль положения НВУ, катетера, уточнение (при необходимости) границ резекции. Все должны учитывать особенности труда и задач друг друга в процессе выполнения операции.

Интраоперационные сложности могут быть связаны с неадекватным положением катетера для струйной вентиляции, его изгибом, попаданием в нижние дыхательные пути крови и слизи, непреднамеренным нарушением выдоха. Возможна ситуация, когда катетер для струйной вентиляции по просьбе хирурга перемещается краниально и может оказаться выше голосовых связок. Чтобы быстро реализовать его обратное перемещение, оправданным будет прошивание кончика катетера толстой нитью, потянув за которую хирург всегда может вывести его из гортани в трахею.

Работа анестезиологической бригады. Подготовительный этап к проведению общей анестезии после поступления больного в операционную требует медикаментозной седации. С этой целью наиболее безопасно, на наш взгляд, использование дексметомидина. Его можно отнести к препаратам анестезиологического выбора на всём протяжении периоперационного периода при вмешательствах на трахее [11, 16]. Он обеспечивает сохранение спонтанной вентиляции при установке НВУ, способствует подавлению кашлевого рефлекса, его введение сопровождается аддитивными эффектами с общими анестетиками при обоюдном сокращении доз, периоперационным снижением потребности в наркотических анальгетиках, подавляет синдром послеоперационной тошноты и рвоты (потенциально тем самым способствуя дополнительной защите анастомоза). В послеоперационном периоде дексметомидин гарантированно предотвращает развитие ажитации и делирия. И наконец, этот препарат рассматривают как антигипоксанта [17]. На первом этапе проведения общей анестезии для до-



Рис. 1. Через надгортанное воздухопроводящее устройство введён катетер для проведения струйной вентиляции

стижения уровня умеренной седации по данным Американского общества анестезиологов (ASA — от англ. American Society of Anesthesiologist) оптимально его сочетание с пропофолом и фентанилом [18].

Для установки НВУ медикаментозную седацию углубляют до уровня глубокой седации по ASA путём увеличения дозы пропофола. Наш выбор остановился на использовании НВУ I-Gel, поскольку его нераздуваемая манжета менее подвержена риску случайной травмы, чем раздуваемая у классической ларингеальной маски. Выбор и размер любого НВУ зависит от массы тела пациента и индивидуальных анатомических особенностей. После эндоскопического контроля правильности установки I-Gel, под контролем гибкого эндоскопа устанавливают проводник, а по нему — сам катетер для проведения струйной вентиляции (рис. 1).

По окончании формирования анастомоза выполняют эндоскопический контроль зоны анастомоза и гортани и санацию трахеобронхиального дерева. Герметичность шва трахеи проверяют заданием Ppeak в пределах 30 mbar путём подбора необходимого уровня положительного давления в конце выдоха (PEEP — от англ. Positive End Expiratory Pressure). Отсутствие утечки воздуха становится основанием для извлечения катетера для проведения струйной вентиляции. Удаление надгортанного воздуховода выполняют в условиях лёгкой седации [12].

Конструкция I-Gel позволяет свободно осматривать вход в гортань при эндоскопии. Если после завершения формирования анастомоза выявлен отёк гортани, это становится показанием для замены НВУ на интубационную трубку, и вопрос об экстубации больного

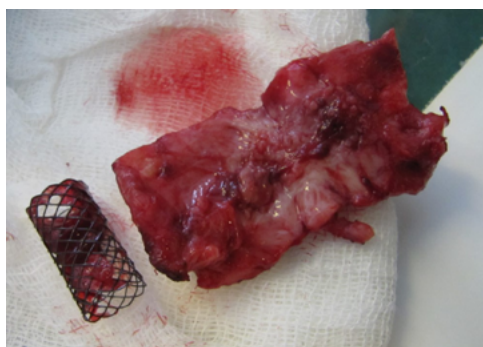


Рис. 2. Резецированный сегмент шейного отдела трахеи вместе с эндопротезом

переносят на утро 1-х суток после операции [8]. Продолжающаяся седация дексметомидином предотвращает развитие дискомфорта, обусловленного продлённой интубацией трахеи, при полном восстановлении у больных самостоятельного дыхания.

Работа хирургической бригады. Принципиальных особенностей в работе хирурга и его ассистентов при проведении циркулярной резекции трахеи без интубации трахеи можно и не заметить, за некоторыми исключениями и дополнениями. Нет потери времени на перемещение ЭТТ; наличие стента служит дополнительным ориентиром в оценке локализации и протяжённости стеноза; не мешает, а способствует более прецизионному пересечению трахеи; при этом стент удаляют вместе с рубцово-изменённым сегментом трахеи (рис. 2).

После удаления стенозированного участка особое внимание уделяют положению катетера для струйной вентиляции лёгких, за фиксацию катетера ответственность несёт один из ассистентов хирурга, он же обеспечивает прямую санацию дистальных отделов трахеобронхального дерева.

Главное условие успешного течения послеоперационного периода — качество трахеотрахеального или ларинготрахеального анастомоза [19]. Предлагаемая техника позволяет хирургу работать в максимально комфортных условиях. Формирование задней стенки анастомоза обычно осуществляют непрерывной нитью PDS 3-0 или 4-0, переднюю стенку ушивают узловыми швами Vicril 3-0, при необходимости в условиях контролируемого по сатурации крови кислородом кратковременного апноэ с подтягиванием катетера для струйной вентиляции выше линии анастомоза. Рану ушивают с оставлением дренажа в левом паратрахеальном пространстве, подбородок подшивают к передней грудной стенке двумя толстыми лигатурами, цель которых — профилактика

откидывания головы назад в течение 1-х суток после операции. Дренаж подключают к активной аспирации с давлением 5 мм рт.ст. и удаляют на следующий день после операции. Фиксирующие подбородок швы удаляют на 7–10-е сутки после операции.

Использованный новый подход к резекции шейного отдела трахеи с применением НВУ реализован у 22 пациентов с рубцовыми посттрахеостомическими (14), постинтубационными (6), идиопатическими стенозами трахеи (2). Функционирующая трахеостома на момент операции присутствовала у 5 (23%) больных. Предварительное стентирование зоны стеноза оказалось необходимым у 8 (36%) пациентов с декомпенсацией стеноза, эндопротез был установлен за 7–19 сут до операции. Циркулярная резекция трахеи с наложением трахеотрахеального анастомоза выполнена 13 (59%) больным, ларинготрахеального анастомоза — 5 (23%), ларинготрахеальная резекция — 4 (18%) пациентам. Периоперационный эндоскопический контроль выполняли с использованием гибкого эндоскопа с наружным диаметром 2,7 мм.

Протяжённость резекции составила от 15 до 45 мм (в среднем 27 ± 3 мм). Продолжительность оперативных вмешательств была от 65 до 180 мин (в среднем 109 ± 9 мин). Ни в одном наблюдении менять тактику проведения анестезии и план операции не пришлось.

Проведение струйной чрескатетерной вентиляции на основном этапе операции сопровождалось, как правило, развитием допустимой пермиссивной гиперкапнии (табл. 2), которая характерна и при использовании других, альтернативных методов вентиляции.

Использованный подход обеспечил благоприятные условия для оперирования. Предварительное эндопротезирование позволяло отказаться от предоперационного бужирования трахеи и облегчало интраоперационный поиск протяжённости зоны её стеноза для последующей резекции. Отсутствие интубационной трубки облегчало формирование анастомоза трахеи при исключении риска его травмы при её удалении (что возможно при классической технологии резекции трахеи).

Во всех 22 наблюдениях осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Длительность госпитализации в послеоперационном периоде составила от 10 до 14 сут, в среднем 12 сут. Все оперированные больные проходили контрольное бронхологическое обследование через каждые 6 мес, в отдалённые сроки рестенозов не выявлено, проходимость трахеи во всех наблюдениях удовлетворительная.

Таблица 2. Показатели парциального давления кислорода (p_aO_2) и углекислого газа (p_aCO_2) в артериальной крови на этапах общей анестезии

Этап исследования	Значения показателей [$M \pm m$ (min; max)]	
	p_aO_2 , мм рт.ст.	p_aCO_2 , мм рт.ст.
До операции	90 $\pm$ 5 (73; 109)	39,4 $\pm$ 1,9 (32,0; 50,0)
После индукции анестезии	337 $\pm$ 63 (155; 484)	44,3 $\pm$ 1,5 (37,0; 51,0)
Начало струйной искусственной вентиляции лёгких	263 $\pm$ 22 (209; 353)	45,5 $\pm$ 2,3 (32,0; 55,0)
Основной этап операции	250 $\pm$ 26 (146; 318)	67,5 $\pm$ 3,9 (45,0; 92,0)
После удаления надгортанного воздухопроводящего устройства	166 $\pm$ 21 (119; 233)	45,7 $\pm$ 1,9 (38,0; 55,0)
1-е сутки после операции	114 $\pm$ 11 (78; 179)	40,4 $\pm$ 1,1 (34,0; 47,0)

Заключение. Выполнение циркулярной резекции трахеи без её интубации позволяет хирургу работать в комфортных условиях с соблюдением на всём протяжении операции условий безопасности обеспечения проходимости дыхательных путей за счёт установки НВУ. Опыт применения технологии свидетельствует о её безопасности при участии специалистов с опытом совместного решения сложных клинических ситуаций в торакальной хирургии.

Участие авторов. А.Л.А. — разработка методики, анализ результатов, написание текста статьи, оперировал всех пациентов; М.Г.К. — разработка методики, анализ результатов, написание текста статьи, анестезиологическое обеспечение у всех пациентов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паршин В.Д., Выжигина М.А., Русаков М.А., Паршин В.В., Титов В.А., Старостин А.В. Постинтубационный постреанимационный рубцовый стеноз трахеи. Современное состояние проблемы — успехи, надежды и разочарования. *Анестезиол. и реаниматол.* 2016; 61 (5): 360–366. [Parshin V.D., Vyzhigina M.A., Rusakov M.A., Parshin V.V., Titov V.A., Starostin A.V. Postresuscitation cicatricial tracheal stenosis. Current state of the problem — the successes, the hopes and disappointments. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2016; 61 (5): 360–366. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-360-366.
2. Grillo H.C. Development of tracheal surgery: a historical review. Part 1: techniques of tracheal surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 610–619. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04108-5.
3. Выжигина М.А. *Анестезия и поддержание газообмена при операциях на трахее и главных бронхах. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии.* Под ред. В.Д. Паршина, В.А. Порханова. М.: Альди-Принт. 2010; 22–75. [Vyzhigina M.A. *Anesteziya*

i podderzhanie gazoobmena pri operatsiyakh na trakhee i glavnykh bronkhakh. Khirurgiya trakhei s atlasom operativnoy khirurgii. (Anesthesia and maintenance of gas exchange during operations on the trachea and main bronchi. Surgery of the trachea with an atlas of operative surgery.) Ed. by V.D. Parshin, V.A. Porkhanov. M.: Al'di-Print. 2010; 22–75. (In Russ.)]

4. Lingard L., Garwood S., Poenaru D. Tensions influencing operating room team function: does institutional context make a difference. *Med. Educ.* 2004; 38: 691–699. DOI: 10.1111/j.1365-2929.2004.01844.x.

5. Chitilian H.V., Bao X., Mathisen D.J., Alfille P.H. Anesthesia for airway surgery. *Thorac. Surg. Clin.* 2018; 28: 249–255. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.04.001.

6. Hobai I.A., Chhangani S.V., Alfille P.H. Anesthesia for tracheal resection and reconstruction. *Anesthesiol. Clin.* 2012; 30 (4): 709–730. DOI: 10.1016/j.anclin.2012.08.012.

7. Алексеев А.В., Выжигина М.А., Бунятян А.А., Паршин В.Д., Титов В.А., Лавриненко В.Ю. Применение потоковой апноэтической оксигенации в хирургии трахеи. *Анестезиол. и реаниматол.* 2017; 62 (1): 35–38. [Alekseev A.V., Vyzhigina M.A., Bunyatyan A.A., Parshin V.D., Titov V.A., Lavrinenko V.Yu. Application of apnoeic oxygenation in tracheal surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2017; 62 (1): 35–38. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-35-38.

8. Sihag S., Wright C.D. Prevention and management of complications following tracheal resection. *Thorac. Surg. Clin.* 2015; 25 (4): 499–508. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2015.07.011.

9. Wiedemann K., Männle C. Anesthesia and gas exchange in tracheal surgery. *Thorac. Surg. Clin.* 2014; 24: 13–25. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2013.10.001.

10. Biro P., Hegi T.R., Weder W., Spahn D.R. Laryngeal mask airway and high-frequency jet ventilation for the resection of a high-grade upper tracheal stenosis. *J. Clin. Anest.* 2001; 13: 141–143. DOI: 10.1016/s0952-8180(01)00231-8.

11. Hatipoglu Z., Turktan M., Avci A. The anesthesia of trachea and bronchus surgery. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (11): 3442–3451. DOI: 10.21037/jtd.2016.11.35.

12. Krecmerova M., Schutzner J., Schutzner J., Michael P., Johnson P., Vymazal T. Laryngeal mask for airway management in open tracheal surgery—a retrospective analysis of 54 cases. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (5): 2567–2572. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.73.

13. Zardo P., Kreft T., Hachenberg T. Airway management via laryngeal mask in laryngotracheal resection. *Thorac. Cardiovasc. Surg. Rep.* 2016; 5: 1–3. DOI: 10.1055/s-0035-1556061.

14. Ковалёв М.Г., Акопов А.Л., Полушин Ю.С., Героева А.Н., Кривов В.О., Герасин А.В., Ильин А.А., Казаков Н.В. Анестезиологическое обеспечение циркулярной резекции трахеи без её интубации. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2020; 17 (1): 37–45. [Kovalev M.G., Akopov A.L., Polushin Yu.S., Geroeva A.N., Krivov V.O., Gerasin A.V., Ilyin A.A., Kazakov N.V. Anesthesia for resection of the trachea without its intubation. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2020; 17 (1): 37–45. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-37-45.
15. Ayub A., Al-Ayoubi A.M., Bhora F.Y. Stents for airway strictures: selection and results. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (Suppl. 2): 116–121. DOI: 10.21037/jtd.2017.01.56.
16. Kashii T., Nabatame M., Okura N., Fujinaga A., Namoto K., Mori M., Tsujimura S. Successful use of the i-gel and Dexmedetomidine for tracheal resection and construction surgery in a patient with severe tracheal stenosis. *Masui.* 2016; 65 (4): 366–369. PMID: 27188107.
17. Mantz J., Josserand J., Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011; 28 (1): 3–6. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833e266d.
18. Ковалёв М.Г., Шлык И.В., Полушин Ю.С., Акопов А.Л., Смирнов А.А., Русанов А.А. Опыт использования дексмететомидина для проведения медикаментозной седации при внутрипросветных эндоскопических вмешательствах. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2016; 13 (6): 40–47. [Kovalev M.G., Shlyk I.V., Polushin Yu.S., Akopov A.L., Smirnov A.A., Rusanov A.A. Experience of using dexmedetomidine for drug sedation in intraluminal endoscopic interventions. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2016; 13 (6): 40–47. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-40-47.
19. Паршин В.Д., Волков А.А., Паршин В.В., Вишнеvская Г.А. Шов после циркулярной резекции трахеи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2011; (12): 4–9. [Parshin V.D., Volkov A.A., Parshin V.V., Vishnevskaya G.A. Suture after circular tracheal resection. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2011; (12): 4–9. (In Russ.)]

Медико-экономическая эффективность профилактики кариеса зубов с использованием фторсодержащего герметика у школьников

Наиля Ильгизовна Шаймиева^{1*}, Рустем Шамильевич Хасанов¹,
Валентина Николаевна Олесова²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последиplomного образования, г. Казань, Россия;

²Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Государственного научного центра «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Изучить медико-экономическую эффективность программы профилактики кариеса зубов с использованием фторсодержащего герметика UltraSeal XT у школьников г. Казани.

Методы. В 2013 г. были отобраны 200 школьников г. Казани (по 100 мальчиков и девочек в возрасте 7–8 лет), обратившихся в Республиканскую стоматологическую поликлинику Минздрава РТ. Равным образом по полу и возрасту все пациенты распределены на две группы: тестовую (основную) и группу контроля. В тестовой группе «Герметики» проведено запечатывание фиссур первых постоянных моляров композитным фторсодержащим герметиком по инструкции производителя. Группа контроля сформирована из детей без обработки зубов силантами. Оценка состояния зубов детей отражена в картах осмотра. Определены усреднённые индексы интенсивности кариеса зубов (количество кариозных, пломбированных и удалённых молочных/постоянных зубов — кпу/КПУ). Повторный осмотр детей проведён в 2016 г. с определением тех же показателей. Экономический анализ осуществлён методом математического моделирования. Статистическая обработка выполнена в программе Microsoft Office Excel 2017.

Результаты. Использование силантов в возрасте 7–8 лет обеспечило более низкий уровень интенсивности кариеса временных зубов ($4,09 \pm 3,0$; $p < 0,01$). Не выявлено статистически достоверной разницы в значениях КПУ постоянных зубов у детей в возрасте 7–8 лет при сравнении полученных данных тестовой группы с уровнем кпу временных зубов детей в группе контроля ($p > 0,05$). У детей тестовой группы этой возрастной когорты (7–8 лет) значения интенсивности кариеса КПУ постоянных зубов составили $0,66 \pm 0,95$. В ходе исследования на одного ребёнка в возрасте 12 лет в постоянном прикусе в тест-группе зарегистрирована усреднённая интенсивность кариеса зубов КПУ = $0,77 \pm 1,07$, что на 1,52 здоровых зуба больше, чем в группе контроля — КПУ = $2,29 \pm 1,59$ ($t = 4,01$; $p < 0,01$). Медико-экономическая эффективность фторпрофилактики кариеса зубов у школьников с использованием композитного фторсодержащего силанта выражается в эрадикации кариеса к 12-летнему возрасту (менее 1 поражённого зуба по классификации Всемирной организации здравоохранения) и составляет 437,38 руб. условно-сохранённых затрат на одного ребёнка при герметизации по сравнению с лечением зубов.

Вывод. Применение фторсодержащего композитного материала позволяет снизить интенсивность кариеса зубов у детей и уменьшить условно-сохранённые затраты при герметизации зубов.

Ключевые слова: фторпрофилактика кариеса, герметизация фиссур зубов, медико-экономический эффект, кпу/КПУ.

Для цитирования: Шаймиева Н.И., Хасанов Р.Ш., Олесова В.Н. Медико-экономическая эффективность профилактики кариеса зубов с использованием фторсодержащего герметика у школьников. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 389–394. DOI: 10.17816/KMJ2021-389.

Medical and economic efficiency of dental caries prevention through the use of fluoride sealant in schoolchildren

N.I. Shaymieva¹, R.Sh. Khasanov¹, V.N. Olesova²

¹Kazan State Medical Academy-Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;

²Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education of the State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency

Abstract

Aim. To study the medical and economic efficiency of the program for the prevention of dental caries using UltraSeal XT among schoolchildren of Kazan.

Methods. In 2013, 200 schoolchildren from Kazan seen in the Republican Dental Clinic of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (100 boys and girls aged 7–8) were selected. All patients were divided into two groups with similar distributions of sex and age: the test (main) group and control group. In the test group “Sealants”, the fissures of the first permanent molars were sealed with a composite fluorine-containing sealant according to the manufacturer's instructions. The control group was formed from children without dental sealants. The oral health assessment of children is reflected in the Examination Cards. Average indices of the severity of dental caries were determined (the number of decayed, filled and missing primary/permanent teeth — dmft/DMFT). Re-examination of children was carried out in 2016 with the determination of the same indicators. The economic analysis was carried out using the method of mathematical modeling. Statistical processing was performed in Microsoft Office Excel 2017.

Results. The use of sealants at the age of 7–8 years provided a lower level of caries severity in deciduous teeth (4.09 ± 3.0 ; $p < 0.01$). There was no statistically significant difference between the DMFT score of permanent teeth in children aged 7–8 years in the test group and the dmft score of deciduous teeth of children in the control group ($p > 0.05$). The DMFT score in the permanent teeth of children in the test group of this age cohort (7–8 years old) was 0.66 ± 0.95 . The mean severity of dental caries DMFT index of 12-year-olds children with permanent dentition in the test group was 0.77 ± 1.07 , which is 1.52 more healthy teeth than in the control group — DMFT score 2.29 ± 1.59 ($t = 4.01$; $p < 0.01$). The medical and economic efficiency of the fluoride prevention of dental caries in 12-year-olds schoolchildren through the use of a composite fluorine-containing sealant is expressed in the eradication of caries (less than 1 affected tooth according to the World Health Organization classification) and amounts to 437.38 rubles of notional saved costs per child for sealing versus dental treatment.

Conclusion. The use of a fluoride composite material reduces the severity of dental caries in children and the notional saved costs for sealing teeth.

Keywords: fluoride prophylaxis of caries, sealing of teeth fissures, medical and economic effect, dmft/DMFT indices.

For citation: Shaymieva N.I., Khasanov R.Sh., Olesova V.N. Medical and economic efficiency of dental caries prevention through the use of fluoride sealant in schoolchildren. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 389–394. DOI: 10.17816/KMJ2021-389.

Актуальность. Планирование стоматологической помощи на всех уровнях её оказания, в том числе и мероприятий по первичной профилактике, базируется на системном анализе, полученном в результате сбора эпидемиологических данных в пределах 5–10 лет, предшествовавших планированию. Мониторинг реализуемых целевых профилактических программ позволяет определять измеримые цели в достижении уровня стоматологического здоровья [1].

Изучение эпидемиологии стоматологических заболеваний имеет свои особенности. Ввиду исключительно высокой их распространённости в ходе исследований применяют пилотный (разведочный) метод оценки эпидемиологической ситуации в ключевых возрастных

группах у детей и взрослых (6–7, 12, 15, 35–44, 60 лет и старше). Серии испытаний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в различных странах показали, что для оценки стоматологического статуса населения достаточно выборки от 25 до 50 человек в каждой группе ключевых возрастов. Разведочный метод способствовал получению унифицированной и достоверной информации о стоматологическом статусе населения. Одним из показателей, представляющих информацию о глобальных тенденциях стоматологического здоровья, служит усреднённое значение интенсивности кариеса зубов у детей в возрасте 12 лет [2].

Эпидемиологические исследования в стоматологии за последние десятилетия в основном проводят в отдельных регионах России, они

не позволяют провести ситуационный анализ для научного обоснования разработки социально-ориентированных программ стоматологической помощи ввиду больших временных промежутков, трудоёмкости сбора информации, значительных финансовых затрат. Обоснование таких программ должно базироваться на широких эпидемиологических исследованиях на уровне региона [3].

Данные о распространённости и интенсивности кариеса зубов среди населения Республики Татарстан представлены в ряде работ [4–6]. В большинстве этих публикаций отмечен стабильно высокий уровень распространённости кариеса зубов как у детей, так и у взрослых. Многие учёные проводили спорадические исследования по изучению распространённости стоматологических заболеваний среди определённых групп населения с целью изучения конкретной проблемы прикладного характера [7–9].

В 1997 г. Республика Татарстан включена в число регионов России, где работала бригада эпидемиологов Московского медицинского стоматологического института (ныне Московский государственный медико-стоматологический университет им. Евдокимова). Исследование относится к категории разведочных, вносит вклад в общие результаты, полученные во всех регионах страны, регистрирует тенденции распространённости и интенсивности кариеса зубов среди ключевых возрастных групп населения. По данным эпидемиологического обследования 1997 г. некоторых регионов Татарстана, проведённого группой врачей-стоматологов под руководством Э.М. Кузьминой, средний уровень индекса КПУ (количество кариозных, пломбированных и удалённых зубов) у детей в возрасте 12 лет составил 3,1 на одного ребёнка [10].

Проблема стоматологической заболеваемости населения Республики Татарстан требует дальнейшего изучения, системного анализа, идентификации пакета индикаторов для разработки профилактических программ, их мониторинга, совершенствования работы стоматологической службы на основе широких эпидемиологических исследований на уровне региона [11]. Для снижения стоматологической заболеваемости региона были разработаны и утверждены на государственном уровне Республиканские целевые «Программа совершенствования стоматологической службы РТ на 1999–2002 годы» и «Программа профилактики стоматологических заболеваний среди детей в РТ на 2006–2008 годы». Последующее эпидемиологическое обследование 2009 г. зарегистрировало снижение среднего уровня интенсив-

ности кариеса у детей в возрасте 12 лет, который составил $2,2 \pm 2,1$ на одного ребёнка [11, 12].

Доказано, что распространённость и интенсивность стоматологических заболеваний в различных регионах имеют зависимость от концентрации фтора в питьевой воде [13, 14]. Установлено различие в реакции взрослого и детского населения на дефицит элементов фторида, и выявлена более острая реакция детей [15, 16]. Многими отечественными и зарубежными исследованиями изучена эффективность профилактики и лечения кариеса зубов с местным использованием фторида [17, 18]. Результаты исследований свидетельствуют о преимуществе школьных профилактических программ с применением герметизации фиссур, особенно у детей из группы высокого риска. Данные методы превышают затраты на лечение кариеса. В зарубежном исследовании 2014 г. средняя годовая экономическая выгода на один пломбированный зуб составила 6,29 доллара США. [19]. Существует немного экономических оценок стоматологических профилактических программ, что затрудняет оценку их экономической эффективности.

Данные обстоятельства становятся основанием для мониторинга и анализа эффективности реализуемых программ профилактики кариеса зубов у детей в условиях снижения исходного уровня интенсивности кариеса с местным применением фторида.

Цель исследования — изучение медико-экономической эффективности профилактики кариеса зубов у школьников с использованием фторсодержащего силанта — нами выбран UltraSeal XT.

Материал и методы исследования. Исследование проведено согласно дизайну, разработанному ВОЗ. Протокол одобрен этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии.

В 2013 г. отобраны 200 школьников г. Казани (по 100 мальчиков и девочек в возрасте 7–8 лет), обратившихся в Республиканскую стоматологическую поликлинику Минздрава РТ. Равным образом по полу и возрасту все пациенты распределены на две группы: тестовую (основную) и группу контроля.

В тестовой группе «Герметики» проведено запечатывание фиссур первых постоянных моляров композитным фторсодержащим герметиком UltraSeal XT по инструкции производителя. Группа контроля сформирована из детей без обработки зубов силантами.

Эти же дети (200 человек) вновь обследованы в 2016 г., изучено состояние их стоматологи-

Таблица 1. Количество обследованных детей в ключевых возрастных группах школьников г. Казани

Группы исследования	Ключевые возрастные группы				Всего
	7–8 лет		12 лет		
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
Тестовая	50	50	50	50	200
Контрольная	50	50	50	50	200
Итого	100	100	100	100	400

Таблица 2. Сравнительные данные медико-экономического анализа тестовой и контрольной групп школьников г. Казани

Возраст	Среднее значение индекса (±стандартное отклонение)					
	Тестовая группа «Герметики»	Достоверность разности показателей t (критерий Стьюдента)	p	Группа контроля	Разница значений индексов кпу/КПУ	Условно-сохранённые затраты при герметизации зубов по сравнению с лечением, руб.
кпу — интенсивность кариеса временных зубов						
7–8 лет	4,09±3,0	1,91	<0,01	6,48±2,03	2,39	687,72
КПУ — интенсивность кариеса постоянных зубов						
7–8 лет	0,66±0,95	0,2	>0,1	1,03±1,01	0,37	106,47
12 лет	0,77±1,07	4,01	<0,01	2,29±1,59	1,52	437,38

Примечание: кпу/КПУ — количество кариозных, пломбированных и удалённых молочных/постоянных зубов.

ческого здоровья, а также рассчитана стоимость профилактики кариеса и стоимость лечения поражённых зубов.

У всех детей 7–8 лет тестовой группы «Герметики» для запечатывания фиссур первых постоянных моляров использован композитный герметик, выделяющий фторид, — UltraSeal XT. Герметизацию проводили по инструкции производителя.

Лечение всех детей проводили одинаковыми материалами в рамках программы обязательного медицинского страхования. Оценка состояния зубов детей отражена в унифицированных картах осмотра, предложенных ВОЗ для данного исследования (1995). Для определения и оценки усреднённых индексов интенсивности кариеса зубов на уровне популяции детей составляли разработочные таблицы раздельно в постоянном (КПУ) и временном (кпу) прикусе.

Обработка статистических данных произведена с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2017. По полученным показателям определяли среднее арифметическое значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). При формировании выводов статистическая значимость результатов (p) базировалась на критерии Стьюдента (t).

Медико-экономический анализ проведён методом математического моделирования из

расчёта на одного ребёнка — как разность значений индексов интенсивности кариеса зубов в контрольной и тестовой группах, умноженная на разницу тарифов лечения и герметизации зубов по формуле:

$$\Sigma_{\text{э}} = (\text{КПУ}_{\text{к}} - \text{КПУ}_{\text{г}}) \times (\text{Тл} - \text{Тг}),$$

где $\Sigma_{\text{э}}$ — экономическая эффективность; Тл — затраты на лечение зубов с развитием кариеса (цены 2020 г.); Тг — тариф герметизации (цены 2020 г.).

Результаты и обсуждение. Количество обследованных детей в ключевых возрастных группах школьников г. Казани представлено в табл. 1.

Использование силантов в возрасте 7–8 лет обеспечило более низкий уровень интенсивности кариеса временных зубов (4,09±3,0; p < 0,01). Не выявлено статистически достоверной разницы в значениях КПУ постоянных зубов у детей в возрасте 7–8 лет при сравнении полученных данных тестовой группы с уровнем кпу временных зубов детей в группе контроля (p > 0,05). У детей тестовой группы этой возрастной когорты (7–8 лет) зарегистрированы значения интенсивности кариеса КПУ постоянных зубов 0,66±0,95. Данные значений индексов интенсивности кариеса (кпу/КПУ) тестовой группы в соотношении к группе контроля приведены в табл. 2.

Проведено определение различий между индексом КПУ у детей тестовой группы (КПУ=0,77±1,07) и у детей контрольной группы (КПУ=2,29±1,59; $p < 0,01$).

Сравнительные данные медико-экономического анализа тестовой и контрольной групп школьников г. Казани приведены в табл. 2.

Для определения медико-экономической эффективности действия силантов выполнен математический расчёт по формуле:

$$\Sigma_{\text{э}} = (\text{КПУ}_{\text{к}} - \text{КПУ}_{\text{г}}) \times (\text{Тл} - \text{Тг}) = (2,29 - 0,77) \times (882,65 - 594,9) = 1,52 \times 287,75 = 437,38 \text{ руб.}$$

В нашем исследовании с использованием для профилактики кариеса зубов фторсодержащего силанта UltraSeal XT в возрасте 12 лет на одного ребёнка зарегистрировано в тестовой группе (0,77±1,07) в постоянном прикусе на 1,52 здоровых зуба больше, чем в группе контроля (2,29±1,59), что составляет 437,38 руб. условно-сохранённых затрат на одного ребёнка при герметизации по сравнению с лечением зубов.

В исследовании рассмотрена возможность выбора метода для достижения адекватного уровня стоматологического здоровья в субъекте Российской Федерации, а также глобальных целей, провозглашённых Всемирной ассамблеей здравоохранения ВОЗ, путём совершенствования стоматологической помощи детскому населению Республики Татарстан. Согласно призыву ВОЗ, индекс КПУ к 2000 г. не должен был превышать трёх поражённых кариесом или отсутствующих зубов, а к 2020 г. составлять не более одного поражённого зуба для 12-летних детей [20].

В работах отечественных и зарубежных авторов сообщают об эффективности терапевтической герметизации временных моляров, снижении риска развития кариеса на зубах, имеющих пигментацию [8].

В нашем исследовании в соответствии с рекомендациями ВОЗ обследованы дети в возрасте 7–8 и 12 лет. Возрастная группа 7–8 лет представляет интерес для определения уровня интенсивности кариеса временных зубов, изменения которого происходят в течение относительно короткого периода времени, по сравнению с этим показателем для постоянного прикуса. В возрасте 12 лет завершается формирование постоянного прикуса. Уровень кариеса детей у этой группы избран ВОЗ как стандартный глобальный показатель распространённости кариеса зубов для его мониторинга в разных странах.

При реализации целевых программ профилактики стоматологических заболеваний

в Республике Татарстан с использованием фторсодержащего силанта UltraSeal XT для герметизации фиссур постоянных моляров у детей 12 лет получены данные медико-экономической эффективности метода, достигнуты определённые ВОЗ показатели.

ВЫВОД

Медико-экономическая эффективность фтор-профилактики кариеса зубов у школьников 12 лет с использованием фторсодержащего композитного силанта выражается в эрадикации кариеса (менее одного поражённого зуба по классификации ВОЗ) и составляет 437,38 руб. условно-сохранённых затрат на одного ребёнка при герметизации по сравнению с лечением зубов.

Участие авторов. Н.И.Ш. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста; Р.Ш.Х. — анализ полученных данных; В.Н.О. — обзор литературы, написание текста.

Источник финансирования. Использованы средства Территориального фонда ОМС по Республике Татарстан.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леус П.А. Доказательная стоматология как основа программ профилактики кариеса зубов у детей. *Стоматол. детского возраста и профил.* 2008; 7 (2): 3–11. [Leous P.A. Evidence-based oral health dental science in prevention of dental caries in children population. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2008; 7 (2): 3–11. (In Russ.)]
2. Кузьмина Э.М. Модель проведения эпидемиологического стоматологического обследования населения по критериям Всемирной организации здравоохранения. *Пробл. стандартизации в здравоохран.* 2007; (6): 13–16. [Kuzmina E.M. Clinico-economical analysis bulletin the epidemiologic oral health survey model based on world health organization criteria. *Problemy standartizatsii v zdavookhraneni*. 2007; (6): 13–16. (In Russ.)]
3. *Стоматологическая заболеваемость населения России*. Под ред. Э.М. Кузьминой. М.: МГСМУ. 2009; 236 с. [*Stomatologicheskaya zabolevaemost' naseleniya Rossii*. (Dental morbidity of the population of Russia.) Pod red. E.M. Kuz'minoy. M.: MGSMU. 2009; 236 p. (In Russ.)]
4. Агафонов А.А., Блашкова С.Л., Даутов Ф.Ф. Распространённость кариеса зубов и заболеваний пародонта среди работников тепловой электростанции. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2011; (4): 42–44. [Agafonov A.A., Blashkova S.L., Dautov F.F. Prevalence of dental caries and parodontium diseases among the workers of thermal power station. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavookhranenie*. 2011; (4): 42–44. (In Russ.)]
5. Низамов А.Х., Якимова Ю.Ю., Шакиров Р.Г., Хакимуллин А.Н., Сахаров Р.А. Клинико-статистический анализ стоматологических заболеваний у детей

дошкольного возраста, проживающих в условиях крупного промышленного города. *Казанский мед. ж.* 2006; (1): 67–69. [Nizamov A.Kh., Yakimova Yu.Yu., Shakirov R.G., Khakimullin A.N., Sakharov R.A. Clinical-statistical analysis of dental diseases in children of preschool age living in large industrial city. *Kazan Medical Journal*. 2006; (1): 67–69. (In Russ.)]

6. Шайдуллин И.М., Хамитова Н.Х. Стоматологический статус школьников с нарушением физического развития, проживающих в сельской местности. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (4): 632–633. [Shaydullin I.M., Khamitova N.Kh. Dental status of school children with physical development disorders who live in rural areas. *Kazan Medical Journal*. 2012; 93 (4): 632–633. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ1558.

7. Искоростенская О.В., Микулинская-Рудич Ю.Н., Мысь В.А., Олейник Е.С. Особенности клинических проявлений синдрома Дауна в стоматологической практике (обзор литературы). *Вестн. пробл. биол. и мед.* 2014; 3 (2): 20–29. [Iskorostenskaya O.V., Mikulinskaya-Rudich Yu.N., Mys' V.A., Oleynik E.S. Peculiarities of clinical manifestations of Down's syndrome in dental practice (literature review). *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2014; 3 (2): 20–29. (In Russ.)]

8. Шаковец Н.В. Эффективность лечения кариозных поражений без образования полости у детей раннего возраста. *Соврем. стоматол. (Минск)*. 2018; (1): 47–51. [Shakavets N.V. Efficacy of treatment of noncavitated lesions in infants and toddlers. *Sovremennaya stomatologiya (Minsk)*. 2018; (1): 47–51. (In Russ.)]

9. Carey C.M. Focus on fluorides: update on the use of fluoride for the prevention of dental caries. *J. Evid. Based. Dent. Pract.* 2014; 14: 95–102. DOI: 10.1016/j.jebdp.2014.02.004.

10. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., Кузьмина И.Н., Лапатина А.В. Тенденции распространённости и интенсивности кариеса зубов среди населения России за 20-летний период. *Dental Forum*. 2020; (3): 2–8. [Kuzmina E.M., Yanushevich O.O., Kuzmina I.N., Lapatina A.V. Tendency in the prevalence of dental caries among the Russian population over a 20-year period. *Dental Forum*. 2020; (3): 2–8. (In Russ.)]

11. Шаймиева Н.И. Индикаторы мониторинга стоматологического здоровья населения Республики Татарстан. *Практич. мед.* 2013; (4): 37–41. [Shaymieva N.I. Indicators of dental health monitoring of the population of the Republic of Tatarstan. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; (4): 37–41. (In Russ.)]

12. Шаймиева Н.И. Отдалённая эффективность программ профилактики кариеса зубов среди детского населения Республики Татарстан. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2020; (1): 38–43. [Shaymieva N.I.

The remote efficiency of dental cavity prevention programs among children in Tatarstan Republic. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravooohranenie*. 2020; (1): 38–43. (In Russ.)]

13. Курбанов О.Р., Гаража С.Н., Алиева А.О., Хасаева М.И., Омаров Ш.З., Хубаев С.З., Гаджиева С.М., Салихова М.М. Зависимость стоматологической заболеваемости взрослого населения Чеченской Республики от содержания фтора в питьевой воде. *Юг России: экология, развитие*. 2018; 13 (1): 206–211. [Kurbanov O.R., Garazha S.N., Alieva A.O., Khasaeva M.I., Omarov S.Z., Hubaev S.Z., Gadzhieva S.M., Salihova M.M. Dependence of dental morbidity of adult population in Chechen republic on fluorine content in drinking water. *Yug Rossii: ekologiya, razvitie*. 2018; 13 (1): 206–211. (In Russ.)] DOI: 10.18470/1992-1098-2018-1-206-211.

14. Seow W.K. Early childhood caries. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2018; 65 (5): 941–954. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.05.004.

15. Иорданишвили А.К. Фториды: их значение для здоровья человека в современных условиях и перспективы использования. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2019; (2): 66–73. [Iordanishvili A.K. Fluorides: their value for human health in modern conditions and prospects for their use. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"*. 2019; (2): 66–73. (In Russ.)] DOI: 10.21626/vestnik/2019-2/07.

16. Клитинская О.В., Мухина Я.А., Лайош Н.В. Оценка стоматологического статуса детей 6–7 лет, постоянно проживающих в условиях биогеохимического дефицита фтора и йода. *Молодой вчений*. 2016; (11): 82–85. [Klitinska O.V., Mukhina Y.A., Layosh N.V. Estimation stomatological to status of children there are 6–7 constantly resident in the conditions of biogeochemical deficit of fluorine and iodine. *Molodiy vcheniy*. 2016; (11): 82–85. (In Russ.)]

17. Ahovuo-Saloranta A., Forss H., Walsh T., Hiiiri A., Nordblad A., Mäkelä M., Worthington H.V. Sealants for preventing dental decay in the permanent teeth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 3: CD001830. DOI: 10.1002/14651858.CD001830.pub4.

18. Aoun A., Darwiche F., Al Hayek S., Doumit J. The fluoride debate: the pros and cons of fluoridation. *Prev. Nutr. Food. Sci.* 2018; 23 (3): 171–180. DOI: 10.3746/pnf.2018.23.3.171.

19. Griffin S.O., Naavaal S., Scherrer C., Patel M., Chattopadhyay S. Evaluation of school-based dental sealant programs: an updated community guide systematic economic review. *Am. J. Prev. Med.* 2017; 52 (3): 407–415. DOI: 10.1016/j.amepre.2016.10.004.

20. U.S. DHHS. *Healthy people 2020*. Topics and objectives. Oral health. <http://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/oral-health> (access date: 23.04.2021).

Роль казанских терапевтов в развитии боткинского направления в первой половине XX века

Владимир Иосифович Бородулин¹, Валерий Юрьевич Альбицкий^{2*}

¹Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья
им. Н.А. Семашко, г. Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны
здоровья детей, г. Москва, Россия

Реферат

В статье с использованием сравнительно-исторического метода с позиции современного понятия «научная школа» освещено формирование в Казани научных терапевтических школ. Основанная первым из боткинских учеников Н.А. Виноградовым «дочерняя» боткинская клиническая научная школа положила начало созданию в первой половине XX века в Казанском университете терапевтических школ, происходящих во втором либо в третьем поколении прямо от С.П. Боткина. Деятельность выдающихся казанских терапевтов и их роль в формировании научных школ рассмотрена, исходя из подхода социальной истории медицины — воздействия смены общественного строя в России в 1917 г. и начала Гражданской войны. Клинические школы А.Н. Казем-Бека, С.С. Зимницкого, М.Н. Чебоксарова и Н.К. Горяева, создав в Казани центр разработки научного наследия великого русского клинициста, сыграли огромную роль в развитии боткинского направления отечественной клиники внутренних болезней.

Ключевые слова: научная школа, боткинское направление клиники внутренних болезней, роль казанских терапевтов.

Для цитирования: Бородулин В.И., Альбицкий В.Ю. Роль казанских терапевтов в развитии боткинского направления в первой половине XX века. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 395–399. DOI: 10.17816/KMJ2021-395.

The role of Kazan therapists in the development of the direction of Botkin's scientific research and clinical practice in the first half of the twentieth century

V.I. Borodulin¹, V.Yu. Albitsky²

¹N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

²Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Moscow, Russia

Abstract

The article highlights the formation of scientific therapeutic schools in Kazan using the comparative-historical method from the position of the modern concept of “scientific school”. Founded by the first of Botkin's student N.A. Vinogradov, the “affiliate” Botkin's scientific school initiated the creation of therapeutic schools at Kazan University in the first half of the XX century, originating in the second or third generation directly from S.P. Botkin. The activities of prominent Kazan therapists and their role in the formation of scientific schools are considered based on the approach of the social history of medicine — the impact of the social changes in Russia in 1917 and the beginning of the Civil War. Having established a center for the development of the scientific heritage of the great Russian clinician in Kazan, the clinical schools of A.N. Kazem-Bek, S.S. Zimnitsky, M.N. Cheboksarov, and N.K. Goryaev played a huge role in the development of Botkin's direction of domestic internal medicine.

Keywords: scientific school, Botkin direction of internal medicine, the role of Kazan therapists.

For citation: Borodulin V.I., Albitsky V.Yu. The role of Kazan therapists in the development of the direction of Botkin's scientific research and clinical practice in the first half of the twentieth century. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 395–399. DOI: 10.17816/KMJ2021-395.

Настоящая публикация представляет собой своего рода обобщение трёх наших статей о казанских терапевтах, входящих в российскую терапевтическую элиту [1–3]. Однако главная цель её всё же следующая — проанализировать роль терапевтов Казани в развитии боткинского направления отечественной клиники внутренних болезней в первой половине прошлого века.

Выдающийся вклад в медицинскую науку казанских клиницистов достаточно широко представлен в научных историко-медицинских публикациях, в том числе монографического порядка [4–6]. В них, как правило, говорится о казанской терапевтической школе как о научной школе боткинского направления, а также о наличии школ конкретных известных терапевтов Казани. И здесь нельзя не отреагировать на данные посылы, приобретшие, в какой-то степени, смысл постулата.

Во-первых, что следует понимать под научной школой? В истории науки ушли в прошлое времена, когда не делали особых различий между школой конкретной персоны (сколько известных профессоров с учениками, диссертациями, столько и научных школ), а также школой по месту университетского центра (московская, казанская, киевская и т.п.) и её научным определением (обоснованием). Современный исследователь не может пройти мимо обширной специальной литературы, рассматривающей научные критерии, которые позволяют выделить данную клиническую школу и провести её сопоставление с другими школами [7,8].

Во-вторых, специального рассмотрения требует вопрос о боткинской терапевтической школе (именно так общепринято писать и в советской, и в постсоветской историко-медицинской и терапевтической литературе) в Казани как об очень заметной странице в истории советской клиники внутренних болезней в XX веке. С поправками на современную методику историко-научного исследования говорить о единой боткинской школе в Казани не приходится. Однако разные школы боткинско-направления в рассматриваемый период в Казанском университете были. И представляется весьма актуальным ответить на вопрос: сколько их было, в чём их особенности и каково их значение?

Начиная с XX века, виднейшими терапевтами Казани были Н.И. Котовщиков, Н.А. Засецкий, С.В. Левашов, А.Н. Казем-Бек, В.Ф. Орловский, С.С. Зимницкий, Р.А. Лурия, М.Н. Чебоксаров, Н.К. Горяев, А.Г. Терегулов, с именами которых, как правило, связывают формирование ведущих терапевтических школ

Казани [9–11]. Сразу оговоримся, из нашего анализа логично исключить ученика С.П. Боткина — С.В. Левашова, ученика Ф.И. Пастернацкого — В.Ф. Орловского, ученика А.Н. Казем-Бека — А.Г. Терегулова, поскольку расцвет научного творчества у С.В. Левашова пришёлся на годы, когда он в 1903 г. покинул Казань, В.Ф. Орловский эмигрировал в Польшу, став классиком польской медицины, а формирование собственной школы А.Г. Терегулова относится ко второй половине XX века, то есть находится за пределами обсуждаемой темы.

Бесспорно, что в начале прошлого века в Казани самую яркую в России, наряду с «дочерней» школой М.В. Яновского в Петербурге, научную школу кардиологического профиля, развивавшую взгляды С.П. Боткина, создал А.Н. Казем-Бек. После его смерти исследования школы А.Н. Казем-Бека не были преимущественно кардиологическими, но сердечно-сосудистая тематика неизменно сохранялась в работах М.Н. Чебоксарова, Н.К. Горяева, А.Г. Терегулова. Следует отметить и такую важную историко-медицинскую деталь. Другая незаурядная личность, С.С. Зимницкий, как и А.Н. Казем-Бек, был «научным внуком» С.П. Боткина, но их «отцы» были разными. У А.Н. Казем-Бека им был Н.А. Виноградов, а у С.С. Зимницкого — старший сын великого клинициста С.С. Боткин (Военно-медицинская академия, Петербург).

Понятно, что и почерк у этих, несомненно, боткинских школ разный. Так, С.С. Боткин признан одним из основоположников отечественной клиники инфекционных болезней как самостоятельной научно-учебной дисциплины, и инфекционная патология относилась к любимым темам научного творчества С.С. Зимницкого, а в творчестве А.Н. Казем-Бека она не была очень заметной.

Другое казанское светило, Р.А. Лурия, так же как С.С. Зимницкий, постоянно подчёркивал боткинское направление своих научных трудов. Он был учеником и основным сотрудником кафедры, руководимой Н.А. Засецким. Последний был одним из ведущих представителей крупнейшей школы В.А. Манассеина (Петербург) — «дочерней» по отношению к С.П. Боткину (правда, сам Н.А. Засецкий заметной школы не оставил).

Само собой напрашивается общепринятое мнение о боткинской школе Р.А. Лурии, но здесь же приходят сомнения: всё ли так очевидно? Ни тот, ни другой никогда не упоминали о своей связи учитель-ученик. Само существование казанской школы Р.А. Лурии нужно ещё

обосновывать [3]. Он начинал как известный далеко за пределами города талантливый врач частной практики, диссертацию писал в физиологической лаборатории под руководством Н.А. Миславского. Р.А. Лурия выделялся как исключительно инициативный врач-общественник социал-демократических взглядов, тогда как аристократ и монархист Н.А. Засецкий был идеологом «чёрной сотни» в Казани. Опять же, анализ их научных трудов выявляет отсутствие преемственности и позволяет ставить жирный знак вопроса в трактовке их связи как учителя и ученика.

С.С. Зимницкого и Р.А. Лурию в советской историко-медицинской литературе иногда включали в «канон» — называли основоположниками советской клиники внутренних болезней, наряду с общепризнанными её основателями — Д.Д. Плетнёвым и М.П. Кончаловским (Москва), Г.Ф. Лангом (Ленинград) и Н.Д. Стражеско (Киев). Все лидеры терапевтической клиники были не узкими специалистами — кардиологами, гастроэнтерологами и так далее, а врачами самого широкого профиля, что не исключало, конечно, научных пристрастий. Если С.С. Зимницкий известен, прежде всего, как нефролог, хотя был также кардиологом, гастроэнтерологом и инфекционистом, то ведущими научными направлениями в творчестве Р.А. Лурии были гастроэнтерология и общие (методологические) вопросы клинической медицины, прежде всего функциональная патология и психосоматика (как и у Д.Д. Плетнёва, в духе Ф. Крауса и Г. Бергмана). Если наличие самостоятельной школы у С.С. Зимницкого сомнений не вызывает (Виленский Л.И., Рахлин Л.М., Предтеченский А.М.), то вопрос о Р.А. Лурии, как мы уже отметили, открыт: известные ученики у него, конечно, были, но сформировалась ли в казанский период его биографии научная школа? Представляется, что этот вопрос заслуживает специального научного исследования.

После смерти С.С. Зимницкого (1927) и переезда в Москву в 1930 г. Р.А. Лурии лидерами казанских терапевтов остались М.Н. Чебоксаров и Н.К. Горяев [12, 13]. В отношении Н.К. Горяева всё понятно. Он был учеником Н.И. Котовщикова и А.Н. Казем-Бека — представителей клинической школы Н.А. Виноградова, разносторонним талантливым терапевтом. Вместе с многочисленными учениками он развивал боткинское клиничко-экспериментальное направление, но выделялся научной страстью к исследованию физиологии и патологии крови. В первом десятилетии XX века в России, в отличие от немецкой клиники, анализы

крови проводили в редких случаях, не было разработанного метода исследования крови, да и само значение этого метода в клинической практике осознавалось очень немногими [13]. Наряду с А.Н. Крюковым (Москва — Ташкент — Москва) и М.И. Аринкиным (Ленинград), Н.К. Горяева принято считать одним из основоположников отечественной гематологии и её клиничко-морфологического подхода. Сомнений в отношении боткинской школы Н.К. Горяева нет.

Что же касается М.Н. Чебоксарова, то существующие в нашем распоряжении источники не позволяют удовлетворительно ответить на возникающие вопросы. Почти ровесники (Чебоксаров моложе Горяева на три года), они в качестве ординаторов вместе начинали лечебную и научную работу на факультетской кафедре А.Н. Казем-Бека. Они, наряду с их ровесником (родился в 1877 г.) учеником Н.А. Засецкого Л.Л. Фофановым (кафедра госпитальной терапии), по мнению всего медицинского факультета, выделялись из молодых научно-педагогических сотрудников талантом в исследованиях, целеустремлённостью и работоспособностью и представлялись наиболее перспективными кандидатами для занятия в дальнейшем терапевтических кафедр по мере их освобождения.

А.Н. Казем-Бек, особенно высоко оценивая «отличные способности и трудолюбие д-ра Чебоксарова» [12], явно готовил его себе в преемники, но в 1915 г. в силу энергично проведённой Н.А. Засецким интриги кафедру факультетской терапевтической клиники получил Л.Л. Фофанов. Однако вскоре (1920) он погиб от бушевавшего в Казани сыпного тифа, и факультетскую клинику возглавил М.Н. Чебоксаров. Так с трагичным оттенком осуществились планы уже покойного Н.А. Казем-Бека.

Годом раньше, в 1919 г., заведующий кафедрой врачебной диагностики экстраординарный профессор М.Н. Чебоксаров был избран деканом медицинского факультета Казанского университета. Это надёжно свидетельствовало о его авторитете — и как врача и учёного, и как перспективного администратора, умеющего твёрдо и интеллигентно работать с людьми. В связи с избранием его на кафедру факультетской терапевтической клиники он в конце 1920 г. оставил должность декана, но через год (сентябрь 1921 г.), а также в 1927 г. его снова избирают деканом медицинского факультета. В 1922 г. его даже назначают ректором университета. Таким образом, сомневаться в компетентности и состоятельности М.Н. Чебоксарова

как лидера казанских терапевтов и видного представителя научной элиты Советской Татарии не приходится [14].

Однако в то же время нет свидетельств какого-либо его участия в научно-общественной жизни терапевтической элиты страны. Так, интересы Казани на Всероссийских съездах терапевтов представляли, начиная с 1-го съезда, В.Ф. Орловский и Н.К. Горяев — они выступали с докладами, их выбирали в совет общества; М.Н. Чебоксаров там не фигурирует (вероятно, и не присутствовал) [15]. Что может обозначать такая позиция, если это — позиция? Представляем попытку ответить на этот вопрос, используя характерный для социальной истории медицины подход.

Рассматривая социальный и общественно-политический состав и личностные особенности казанских представителей терапевтической элиты первой трети XX века, можно выделить три группы лидеров. К первой группе следует отнести Н.А. Засецкого, А.Н. Казем-Бека и В.Ф. Орловского. По происхождению, воспитанию и политическим взглядам они, как и В.П. Образцов в Киеве или В.Н. Сиротинин в Петрограде, принять новую власть не могли, а по темпераменту и складу личности принципиально отличались от убеждённого конформиста — московского лидера В.Д. Шервинского. Они не были готовы (не хотели) продолжать плодотворное творческое сотрудничество на благо Советской России, и потому А.Н. Казем-Бек и В.Ф. Орловский ушли в сентябре 1918 г. с белочехами из Казани.

Антитезой этой позиции выглядят искреннее сочувствие к лозунгам новой рабоче-крестьянской большевистской власти, надежды на обновление обветшалых устоев жизни в прежней России и самое энергичное включение в её строительство, что продемонстрировали С.С. Зимницкий, Р.А. Лурия и (с меньшей экспрессией) Н.К. Горяев. Формально в этом строительстве активно участвовал и М.Н. Чебоксаров, но с какой-то особой осторожностью. Его позиция представляется близкой к тому, как жил и чувствовал в Киеве Ф.Г. Яновский: с большими колебаниями, но и с надеждами он принял новую власть, жизнь принесла ему тяжкое разочарование; он до конца работал, не зная отдыха, но просил у Бога смерти [16].

Конечно, в отличие от него, М.Н. Чебоксаров не был религиозным фанатиком, но нравственный климат выглядит близким. Неприятие многих сторон новой жизни и мудрая осторожность (среди московских лидеров терапии они характерны для Е.Е. Фромгольда) могли подса-

зать М.Н. Чебоксарову целесообразность «периферийной» позиции — вдали от соблазнов, но и жёсткой конкуренции и опасностей, присущих жизни столичной элиты. Вряд ли случайно Героем труда в СССР был объявлен Н.К. Горяев (1933), а не М.Н. Чебоксаров. Так или иначе, но один из лидеров казанской элиты в сфере науки и высшего образования, блестящий терапевт и выдающийся экспериментатор-эндокринолог М.Н. Чебоксаров среди лидеров советской терапевтической элиты не значился.

Таким образом, анализ нашего материала показывает, что в первой трети XX века в Казани несколько (пять или шесть — в зависимости от трактовки генезиса школы Р.А. Лурии; скорее, пять) терапевтических школ происходили прямо от С.П. Боткина (во втором либо в третьем поколении, то есть представители этих школ были его научными внуками и правнуками), развивали его взгляды. Следовательно, именно в Казани, где старейшина боткинских учеников Н.А. Виноградов основал «дочернюю» боткинскую школу, образовался второй по времени и по значению (наряду со столичным) центр разработки научного наследия великого русского клинициста. Ничего подобного не было в Москве, а в Киеве только школы Н.Д. Стражеско и М.М. Губергрица могли конкурировать с казанскими. Научный терапевтический центр в Казани сыграл огромную роль в том, что развитие отечественной клиники внутренних болезней происходило по естественнонаучному европейскому (боткинскому) пути.

Участие авторов. В.И.Б. — руководитель работы; В.И.Б. и В.Ю.А. проводили исследование, анализировали материал; В.И.Б. — основной автор текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулин В.И., Альбицкий В.Ю., Абросимова М.Ю., Тополянский А.В. Казанский терапевт Николай Андреевич Виноградов (1831–1886) и его роль в становлении научной терапевтической клиники в России. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед.* 2020; 28 (5): 1038–1042. [Borodulin V.I., Albitsky V.Yu., Abrosimova M.Yu., Topolyansky A.V. The Kazan therapist Nikolai Andreevich Vinogradov (1831–1886) and his role in becoming of therapeutic clinic in Russia. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.* 2020; 28 (5): 1038–1042. (In Russ.)] DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-5-1038-1042.
2. Бородулин В.И., Альбицкий В.Ю., Тополянский А.В. Казанский терапевт Алексей Николаевич

Казем-Бек как яркий представитель терапевтической элиты России начала XX века. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 304–308. [Borodulin V.I., Albitskiy V.Yu., Topolyanskiy A.V. About therapeutic elite of the beginning of XX century: Kazan therapist Alexey Nikolaevich Kazem-Bek. *Kazan Medical Journal.* 2020; 101 (2): 304–308. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-304.

3. Бородулин В.И., Подольская М.А., Альбицкий В.Ю., Тополянский А.В. Выдающийся организатор постдипломного образования врачей, представитель советской терапевтической элиты Роман Альбертович Лурия. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (6): 937–942. [Borodulin V.I., Podolskaya M.A., Albitskiy V.Yu., Topolyanskiy A.V. Outstanding organizer of post-graduate education of physicians, the representative of the Soviet therapeutic elite Roman Albertovich Luria. *Kazan Medical Journal.* 2020; 101 (6): 937–942. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-937.

4. Терегулов А.Г. К жизнеописанию основоположника казанской терапевтической школы проф. Н.А. Виноградова. *Казанский мед. ж.* 1939; (11–12): 104–107. [Teregulov A.G. To the biography of the founder of the Kazan therapeutic school prof. N.A. Vinogradov. *Kazan Medical Journal.* 1939; (11–12): 104–107. (In Russ.)]

5. *История русской и советской внутренней медицины.* Многотомное руководство по внутренним болезням. Т. 10. Под ред. Н.А. Куршакова. М.: Медгиз. 1963; 583 с. [*Istoriya russkoy i sovetskoy vnutrenney meditsiny.* Mnogotomnoye rukovodstvo po vnutrennim boleznyam. T. 10. (History of Russian and Soviet internal medicine. A multivolume guide to internal medicine. Vol. 10.) Ed. by N.A. Kurshakova. M.: Medgiz, 1963; 583 p. (In Russ.)]

6. Лушников А.Г. *Клиника внутренних болезней в СССР.* М.: Медгиз. 1972; 200 с. [Lushnikov A.G. *Klinika vnutrennikh bolezney v SSSR.* (Internal Medicine Clinic in the USSR.) M.: Medgiz. 1972; 200 p. (In Russ.)]

7. Бородулин В.И., Тополянский А.В. О понятии «научная школа» в клинической медицине (вопросы методологии и методики исследования). В кн.: *Московские терапевтические школы. 20-е — 40-е годы 20-го века.* М. 2013; 6–17. [Borodulin V.I., Topolyanskiy A.V. On the concept of “scientific school” in clinical medicine (questions of methodology and research methods). In: *Moskovskie terapevticheskie shkoly. 20–40e gody 20-go veka.* (Moscow therapeutic schools. 20s–40s of the 20th century.) M. 2013; 6–17. (In Russ.)]

8. Бородулин В.И., Глянцев С.П. Наши подходы к изучению проблемы научных клинических школ в России. Российское общество историков медицины (РОИМ). *Труды по истории медицины.* 2016; 1: 222–228. [Borodulin V.I., Glyantsev S.P. Our approaches to the study of the problem of scientific clinical schools in Russia. The

Russian society of historians of medicine (ROIM). *Trudy po istorii mediciny.* 2016; 1: 222–228. (In Russ.)]

9. Богоявленский В.Ф. *Профессор Семён Семёнович Зимницкий.* Казань: Таткнигоиздат. 1970; 99 с. [Bogoyavlenskiy V.F. *Professor Semyon Semenovich Zimnitskiy.* (Professor Semyon Semenovich Zimnitskiy.) Kazan: Tatknigoizdat. 1970; 99 p. (In Russ.)]

10. Альбицкий В.Ю. Витольд Орловский в Казанском университете (к 100-летию со дня рождения). *Терап. архив.* 1974; (10): 139–142. [Albitskiy V.Yu. Vitold Orlovsky at Kazan University (on the occasion of his 100th birthday). *Terapevticheskiy arkhiv.* 1974; (10): 139–142. (In Russ.)]

11. *Казанский государственный медицинский университет. 1804–2004 гг. Заведующие кафедрами и профессора.* Биографический словарь. Под ред. В.Ю. Альбицкого, Н.Х. Амирова. Казань: Магариф. 2004; 472 с. [*Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. 1804–2004 gg. Zaveduyushchiye kafedrami i professora.* Biograficheskiy slovar'. (Kazan State Medical University. 1804–2004. Heads of departments and professors. Biographical Dictionary.) Ed. by V.Yu. Albitskiy, N.Kh. Amirova. Kazan: Magarif. 2004; 472 p. (In Russ.)]

12. Анисимов В.Е. *Профессор Михаил Николаевич Чебоксаров.* Казань: Таткнигоиздат. 1970; 86 с. [Anisimov V.E. *Professor Mikhail Nikolaevich Cheboksarov.* (Professor Mikhail Nikolaevich Cheboksarov.) Kazan: Tatknigoizdat. 1970; 86 p. (In Russ.)]

13. Билич И.Л. *Профессор Николай Константинович Горяев.* Казань: Таткнигоиздат. 1970; 85 с. [Bilich I.L. *Professor Nikolay Konstantinovich Goryaev.* (Professor Nikolai Konstantinovich Goryaev.) Kazan: Tatknigoizdat. 1970; 85 p. (In Russ.)]

14. Альбицкий В.Ю. Михаил Николаевич Чебоксаров. В кн.: *Ректоры Казанского университета.* Казань: Изд. Казанского университета. 2004; 234–241. [Albitskiy V.Yu. Mikhail Nikolaevich Cheboksarov. In: *Rektory Kazanskogo universiteta.* (Rectors of Kazan University.) Kazan: Ed. Kazan University. 2004; 234–241. (In Russ.)]

15. Гукасян А.Г. *Эволюция отечественной терапевтической мысли (по материалам съездов и конференций терапевтов).* М.: Медицина. 1973; 368 с. [Ghukasyan A.G. *Evolutsiya otechestvennoy terapevticheskoy mysli (po materialam s"yez-dov i konferentsiy terapevtov).* (The evolution of domestic therapeutic thought (based on the materials of congresses and conferences of therapists).) M.: Medicine. 1973; 368 p. (In Russ.)]

16. Бородулин В.И., Васильев К.К., Каганов Б.С. Крестный путь святого доктора Феофила Гавриловича Яновского. *Альманах истории мед.* 2019; 2: 144–163. [Borodulin V.I., Vasiliev K.K., Kaganov B.S. Way of the Cross of St. Doctor Theophilus Gavrilovich Yanovsky. *Al'manakh istorii meditsiny.* 2019; 2: 144–163. (In Russ.)]

Роль казанской хирургической школы в изучении проблемы сепсиса

Владимир Егорович Волков*, Сергей Владимирович Волков

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова,
г. Чебоксары, Россия

Реферат

Цель работы — дать клиническую оценку научным изысканиям представителей Казанской хирургической школы в 40–60-е годы прошлого столетия по проблеме сепсиса и рассмотреть практическую значимость полученных результатов в свете современных представлений о гнойно-септической патологии, а также изучить эффективность используемых методов по снижению летальности при раневом сепсисе. Представители Казанской хирургической школы одними из первых среди врачей отечественных медицинских школ обосновали ведущую роль первичного очага (очагов) и генерализации инфекции в развитии сепсиса. Они впервые заложили основы профилактики генерализации инфекции из первичного очага — как главного фактора в развитии сепсиса. Их сведения о роли bacteriemии в этиологии сепсиса и профилактике молниеносных форм этого заболевания до настоящего времени не утратили своей актуальности. Эти достижения остаются приоритетными для отечественной хирургии и существенно дополняют международные рекомендации 2016 г. по проблеме сепсиса («Sepsis-3»).

Ключевые слова: Казанская хирургическая школа, очаг инфекции, генерализация инфекции, сепсис.

Для цитирования: Волков В.Е., Волков С.В. Роль казанской хирургической школы в изучении проблемы сепсиса. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 400–405. DOI: 10.17816/KMJ2021-400.

The role of the Kazan surgical school in better understanding of sepsis

V.E. Volkov, S.V. Volkov

Chuvash State University named after I.N. Ulianov, Cheboksary, Russia

Abstract

The work aims to give a clinical assessment of the scientific research of representatives of the Kazan surgical school in the 40–60s of the last century on the problem of sepsis and to consider the practical significance of the results obtained in the light of modern concepts about the purulent-septic disease, as well as to study the effectiveness of the methods used to reduce mortality in wound sepsis. The representatives of the Kazan surgical school were among the first physicians in the national medical society to substantiate the key role of the local focus/foci and generalization of infection in the development of sepsis. They first laid the foundations for the prevention of generalization of infection from the primary focus — as the main factor for developing sepsis. Their data on the role of bacteremia in the etiology of sepsis and the prevention of fulminant sepsis are still relevant. These achievements remain priorities for the domestic surgical school and have become part and parcel of the international guidelines 2016 on sepsis (“Sepsis-3”).

Keywords: the Kazan surgical school, focus of infection, generalization of infection, sepsis.

For citation: Volkov V.E., Volkov S.V. The role of the Kazan surgical school in better understanding of sepsis. *Kazan Medical Journal.* 2021; 102 (3): 400–405. DOI: 10.17816/KMJ2021-400.

Представители Казанской хирургической школы одними из первых среди врачей отечественных медицинских школ обосновали ведущую роль первичного очага (очагов) и генерализации инфекции в развитии сепсиса. Они впервые заложили основы профилактики генерализа-

ции инфекции из первичного очага — как главного фактора в развитии сепсиса. Их сведения о роли bacteriemии в этиологии сепсиса и профилактике молниеносных форм этого заболевания до настоящего времени не утратили своей актуальности. Эти достижения приоритетны

для отечественной хирургии и существенно дополняют международные рекомендации 2016 г. по проблеме сепсиса («Сепсис-3»).

Сепсис остаётся до сегодняшних дней наиболее сложной проблемой современной клинической медицины, будучи инфекционной патологией, угрожающей жизни вследствие развития у больных септического шока и полиорганной недостаточности [1, 2]. Данное осложнение бывает распространённой патологией в различных возрастных группах пациентов, сопровождающейся высокой летальностью, особенно при септическом шоке (60–80% случаев) [1–3]. Особенно опасен сепсис с молниеносным клиническим течением, отличающийся рефрактерностью к общепринятой современной интенсивной терапии [4]. Лечение каждого «септического пациента» требует больших экономических затрат [1].

Следует признать, что среди отечественных медицинских школ определённый вклад в разработку актуальных вопросов этиологии и патогенеза гнойно-септических заболеваний в 40–60-е годы прошлого столетия внесла Московская медицинская школа с такими видными представителями, как Н.В. Давыдовский, В.Г. Талалаев, В.И. Стручков, А.И. Абрикосов и др. Труды этих учёных хорошо известны, клиницисты их широко используют в повседневной практической работе. Однако практическая значимость научных достижений Казанской хирургической школы за указанный выше период остаётся неизученной и по этой причине по существу забытой, мало известной клиницистам, хотя достижения этой школы не менее значимы, чем таковые Московской медицинской школы.

В 40–60-е годы прошлого столетия большой вклад в разработку проблемы сепсиса внёс один из наиболее авторитетных представителей Казанской хирургической школы — академик Академии медицинских наук СССР профессор А.В. Вишневский. Занимаясь в основном обоснованием и внедрением в широкую клиническую практику местной инфильтрационной анестезии, автор в то же время большое внимание уделял изучению лечебного эффекта новокаиновых блокад при острых воспалительных процессах (таких, как фурункул, карбункул, перитонит и др.). На основании многочисленных клинических наблюдений А.В. Вишневский [5] полностью отверг ошибочное общепринятое мнение о возможном распространении инфекции при выполнении местной инфильтрационной анестезии и новокаиновых блокад у больных с гнойно-воспалительными про-

цессами. В то же время на большом клиническом материале автор подтвердил отсутствие каких-либо осложнений, как при обеспечении местной анестезии, так и при выполнении новокаиновых блокад [5].

А.В. Вишневским было установлено, что различные по этиологии «тяжёлые острые перитониты протекали благоприятно даже там, где, по общему мнению, на это трудно было рассчитывать» [5]. По мнению А.В. Вишневского, лечебный эффект в подобных ситуациях обусловлен влиянием нейротрофических факторов, подтверждаемых в тот период результатами исследований лаборатории А.Д. Сперанского. Было отмечено, что лечебный эффект новокаиновых блокад при многих заболеваниях воспалительного характера наступает быстро и отчётливо, что служит, по мнению А.В. Вишневского, убедительным доказательством патогенетической роли нейротрофического компонента при воспалении. Это выражается в изменении течения воспалительного процесса, сопровождающемся, как правило, уменьшением отёка тканей и ускорением абсцедирования, либо в быстрой мортификации (отмирании) клетчатки [5].

А.В. Вишневский выявил, что при абсцедирующей форме воспаления новокаиновая блокада создаёт условия для более быстрого разрешения этого гнойного очага, то есть отграничения участка воспаления с гнойным расплавлением. Однако блокада далеко не всегда приводит к ликвидации гнойного процесса. Выздоровление наступает после вскрытия и дренирования гнойного очага. В противном случае через некоторое время возникает новый рецидив инфекции [5]. Вот почему применение блокады, например при общем гнойном сепсисе, будет полезно, если можно не только вскрыть гнойники, но и дренировать их. Наряду с этим блокада может быть показана и в тех случаях, когда гнойное заражение не прекращается, несмотря на дренирование гнойного фокуса (свища). Особенно показана блокада при сепсисе, когда он развивается из капиллярных тромбозов [5].

Касаясь оценки лечебного эффекта футлярной блокады как метода «широкой новокаинизации конечности», А.В. Вишневский усматривает в этом средство профилактики и лечения воспалительного процесса в ране. Это в особенности относится к тем случаям, в которых нет речи о немедленной ампутации повреждённой конечности. Раненый обычно прибывает к месту окончательной обработки раны с выраженной в той или иной степени воспалительной реакцией в ране. По мнению

автора, в этой стадии начавшейся инфекции действительно можно остановить её развитие, ничем не воздействуя на сам возбудитель. Практически это, разумеется, ни в какой степени не устраняет необходимости в проведении первичной обработки раны. В этой ситуации влияние блокады нужно учитывать как действие дополнительного благоприятного фактора, расширяющего лечебные возможности в борьбе с дальнейшим осложнением инфекции.

Всё это в целом служит средством устранения дальнейшего развития острого воспалительного процесса, останавливая его, пока он не вышел из стадии серозного пропитывания тканей. Что же касается абсцедирующих форм, то они «идут» к более быстрому ограничению, нагноению и разрешению. Гнойник, не подвергшийся самопроизвольному вскрытию, необходимо вскрыть, иначе задерживающийся в нём гной через несколько дней «откроет» новый цикл инфекции [5].

Оценивая научные изыскания А.В. Вишневого в свете современных представлений, следует отметить приоритет автора в понимании роли первичного гнойного очага в развитии сепсиса, а также в расшифровке спектра патогенетического действия новокаиновых блокад и их практической значимости с целью профилактики и лечения различных по тяжести острых воспалительных процессов, в том числе осложнённых абсцедированием и сепсисом.

Научные труды А.В. Вишневого получили широкую мировую известность. Среди учёных того времени, высоко оценивших научную новизну разработок А.В. Вишневого, следует назвать выдающегося хирурга Франции Рене Лериша, опубликовавшего ряд статей на французском и немецком языках о высокой лечебной эффективности новокаиновых блокад при гнойно-воспалительных осложнениях [5]. Следует учитывать, что научные исследования А.В. Вишневого лишь частично совпали с началом использования в клинической практике антибиотиков, в частности пенициллина. По этой причине неудивительно, что автор не представил каких-либо результатов применения антибиотиков в лечении гнойно-воспалительных осложнений. Этот недостаток был впоследствии успешно восполнен учёными Казанской хирургической школы [6].

Неоценимый вклад в разработку проблемы сепсиса в 40–50-е годы XX столетия внесли учёные Казанской хирургической школы во главе с профессором Н.В. Соколовым. Были проведены микробиологические исследования гноя из первичного очага у 111 раненых,

находящихся на лечении в эвакогоспиталях, и у 81 больного сепсисом в условиях клиники. При исследовании гноя из первичного очага раненых стафилококк был выявлен у 47 (42,3%), стрептококк — у 19 (17,1%), смешанная микрофлора — у 44 (39,6%), причём в различных комбинациях: стафилококк и стрептококк, стафилококк и клостридия перфрингенс, стафилококк и синегнойная палочка и др. При исследовании гноя из первичного очага больного в клинических условиях у 37 человек был обнаружен стафилококк, у 10 — стрептококк, у 3 — кишечная палочка, у 31 — смешанная микрофлора [6]. Кровь на микрофлору была исследована у 100 больных, причём у 65 человек из крови был высеян стафилококк, у 24 — стрептококк, у 2 — смешанная микрофлора, у 9 — микрофлора в крови не обнаружена.

Кровь на микрофлору была исследована у 85 раненых эвакогоспиталя. Из них у 57 (67,1%) был обнаружен стафилококк, у 18 (21,1%) — стрептококк, у 10 (11,8%) микроорганизмы не выявлены. Однако у этой последней группы раненых исследования крови на микрофлору было однократными, а 5 из них умерли по причине молниеносной формы сепсиса. Таким образом, в отношении стрептококка в крови и очаге была полная параллельность. Стафилококк найден в единичных случаях у многих раненых только в гнойном очаге. Однако и там, где стафилококк находился в гнойном очаге при смешанной флоре, его обнаруживали лишь единично в крови этих раненых [6]. Соотношение микрофлоры очага и крови у больных в клинике оказалось приблизительно такое же, что и у раненых из эвакогоспиталей [6].

На основе изучения микробиологического пейзажа Н.В. Соколов [6] предложил следующую классификацию сепсиса. По характеру течения: (1) молниеносную, (2) остро-затяжную и (3) кахектическую, которая фактически представляет собой не самостоятельную форму, а завершающую стадию остро-затяжного сепсиса. Автор обосновал отказ от признания особой формы подострого сепсиса и даже хронической его формы [1], несмотря на то обстоятельство, что многие его современники признавали целесообразность выделения указанных двух форм (Стражеско Н.Д., Талалаев В.Г., Шлапоберский В.Я. и др.) [6].

Подострая и хроническая формы сепсиса находят признание до настоящего времени [1], хотя большинство других отечественных и зарубежных авторов существование этих форм у больных сепсисом полностью отрицают [2–4].

Молниеносная форма проявляется яркой быстротечной (в пределах 6–12 ч) клинической картиной с прогрессирующей интоксикацией. По данным Н.В. Соколова [6], молниеносная форма сепсиса встречается в 3,4–8,5% случаев, часто завершаясь летальным исходом. Автор указывает, что при разных формах сепсиса общая летальность в 50-е годы прошлого столетия составляла от 20 до 25% [6].

На дальнейших этапах развития медицинской науки вместе с изменением понятия сепсиса трансформировались представления и о его патогенезе. Когда было доказано этиологическое значение микроорганизмов для развития сепсиса, исследования были направлены на установление роли микрофлоры в первичном очаге [6]. С вирулентностью микроба связывали как развитие и особенности течения сепсиса, так и степень выраженности при нём морфологических изменений. Значение макроорганизма было оставлено в «тени». Микрофлора очага и крови у больных, находящихся в клинике, и у раненых эвакуогоспиталя оказалась сходной.

Возникло неправильное представление о размножении микроорганизмов в крови при сепсисе. Сепсис отождествляли с бактериемией, и потребовался довольно длительный период наблюдений и исследований, чтобы доказать, что для подобного вывода нет оснований. Один из первых исследователей, Н.В. Соколов [6] доказал, что бактериемия возможна при любом нагноительном процессе, а сепсис в то же время не будет развиваться. И наоборот, бактерии в крови могут быть не обнаружены даже при систематическом исследовании, а больной умирает при явлениях выраженного сепсиса. Эти данные получили подтверждение позднее в исследованиях других авторов [2–4]. По данным некоторых учёных, бактериемия у больных сепсисом встречается в 30–50% случаев [2, 3, 7].

Начальный этап научных изысканий профессора Н.В. Соколова как ведущего хирурга эвакуогоспиталя и хирургической клиники Казани, относящийся к периоду Великой Отечественной войны (1941–1945), был полностью сосредоточен на оказании неотложной хирургической помощи раненым, поступающим в эвакуогоспитали с гнойно-септическими осложнениями после огнестрельных ранений (такими, как флегмона мягких тканей, остеомиелит, гнойный плеврит и др.), а также на поиске и разработке методов профилактики и лечения раневого сепсиса, особенно его молниеносной формы, и других гнойно-септических осложнений с целью снижения летальности.

Следующий этап научных изысканий профессора Н.В. Соколова и его учеников (Тахоновой Т.П., Медведевской Г.Д. и др.), включающий послевоенный период, в частности, вторую половину 1945 г. и 50–60-е годы прошлого столетия, был направлен на разработку актуальных вопросов патогенеза сепсиса и других гнойно-септических осложнений, поиск и разработку эффективных методов лечения гнойно-септических осложнений, внедрение в практику и оценку результатов применения гемотрансфузий у больных сепсисом.

Именно в период восторженных отзывов об эффективности переливания крови профессор Н.В. Соколов одним из первых в отечественной литературе указал на опасность переливания цельной крови при острой стадии сепсиса, особенно при молниеносной форме, и к тому же в больших дозах (до 1 л). Для подтверждения правильности этого указания автором были приведены случаи смерти септических больных после неоднократного переливания цельной крови в объёме 1 л и более [6]. В то же время автор предлагал для лечения септических больных использовать переливание плазмы крови в небольших объёмах (200–250 мл) через каждые 3–4 дня.

Диапазон научных изысканий Н.В. Соколова и его учеников был весьма широким и касался различных аспектов проблемы сепсиса. В частности, было установлено, что при кокковых инфекциях кровь сравнительно быстро (в пределах даже нескольких минут) может освободиться от микробов посредством лейкоцитов, лизирующих свойств плазмы крови, ретикуло-эндотелиальной системы печени и в результате экскреции почками [6]. В ходе микробиологических исследований было установлено, что при сепсисе кокковые микробы размножаются не в циркулирующей крови, а в первичном гнойном очаге и вторичных метастатических очагах. Излившаяся в ткани и полости кровь может стать хорошей средой для развития микроорганизмов.

Действие гнойных микробов на организм осуществляется путём выделения эндотоксинов и экзотоксинов. Возбудители инфекции попадают в кровь из первичного гнойного очага путём их проникновения через стенки сосудов, чаще всего через тромб, обтурирующий сосуд, а также через стенку лимфатических капилляров. В большинстве случаев кровь быстро освобождается от микроорганизмов, в других, более редких случаях они оседают в тканях и органах, создавая условия для развития метастатических очагов [6].

Приведённые выше результаты исследований служат убедительным доказательством выхода Казанской хирургической школы, возглавляемой академиком А.В.Вишневским и профессором Н.В.Соколовым, ещё в 40–60-е годы прошлого столетия на передовые позиции по изучению проблемы сепсиса. Этот период ознаменовался рядом новых и оригинальных научных сведений, не утративших своей значимости до настоящего времени. В частности, за период прошлого столетия удалось выявить роль первичного очага инфекции, играющего роль своеобразной «искры», из которой «возгорается» один из наиболее опасных видов патологии — хирургический сепсис, а также обнаружить основные возбудители инфекции и их ассоциации [6]. Изложенные в монографии «Хирургический сепсис» [6] профессором Н.В.Соколовым личные клинические наблюдения за больными с молниеносной формой сепсиса настолько ярки и поучительны, что оставляют у каждого современного хирурга неизгладимый след в душе по практически ещё недостаточно изученной в настоящее время проблеме сепсиса.

Н.В. Соколов в своей книге высказал неудовлетворённость результатами лечения сепсиса с летальностью при разных его формах от 20 до 30%. В то же время при огнестрельных ранениях различной локализации, осложнённых сепсисом, общая летальность составила в среднем 35,6% [6]. Общая смертность среди наблюдавшихся септических больных в клинике была в среднем 27,1%. Однако, если всех наблюдаемых септических больных разделить на группы получавших и не получавших пенициллин, то смертность больных, которым назначали этот антибиотик, составляла лишь 15,1% [6]. Эти данные позволили профессору Соколову прийти к выводу, что применение антибиотиков, в частности пенициллина, имеет несомненное значение для снижения смертности при сепсисе.

Нельзя забывать тот факт, что непосредственно перед началом Великой Отечественной войны общая смертность больных хирургическим сепсисом составляла 72–75% [6]. Что касается летальности при сепсисе, за последние два десятилетия XX века она достигла 60% и более [1–3, 7, 8]. Подобные результаты лечения сепсиса нельзя признать утешительными. Улучшение результатов лечения сепсиса и возможность снижения летальности представители Казанской хирургической школы усматривали, прежде всего, в проведении профилактики генерализации инфекции из очага (очагов) инфекции, рассматривая это в качестве ведущего фактора в развитии сепсиса.

Многолетние исследования видных представителей Казанской хирургической школы, основанные на большом фактическом материале, свидетельствуют об их высоком научном уровне и заслуженно могут дополнить некоторые сведения по проблеме сепсиса за счёт более широкого использования методов профилактики генерализации инфекции из очага (очагов) инфекции («Сепсис-3») [7]. Практическая значимость полученных Казанской хирургической школой результатов научных изысканий подтверждается, прежде всего, их направленностью к достижению одной цели — спасению многих сотен и тысяч жизней раненых и гражданских лиц от сепсиса и его осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Представители Казанской хирургической школы во главе с академиком А.В.Вишневским и профессором Н.В.Соколовым во время Великой Отечественной войны и послевоенный период продемонстрировали высокую готовность к оказанию высококвалифицированной хирургической помощи раненым с различной тяжестью ранения и достижению значительно снижения летальности у больных раневым сепсисом.

2. Обеспечению высококвалифицированной хирургической помощи раненым способствовали своевременное качественное выполнение санации первичного очага инфекции, проведение профилактики генерализации инфекции, использование по показаниям гемотрансфузий, внедрение в практику антибиотиков, в частности пенициллина, и других лечебных средств.

Участие авторов. В.Е.В. — подробный анализ научных трудов академика А.В.Вишневого по проблеме сепсиса, особенностей клиники, диагностики и лечебной тактики у больных сепсисом по материалам трудов Н.В.Соколова, руководитель работы; С.В.В. — изучение научных разработок по проблеме сепсиса, обобщение современных достижений по проблеме сепсиса («Сепсис-3»), оценка научных достижений Казанской хирургической школы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.Е., Волков С.В. Эволюция взглядов на проблему сепсиса: от периода жизни Н.И. Пирогова до наших дней. *Здравоохран. Чувашии*. 2019; (2): 93–100. [Volkov V.E., Volkov S.V. Evolution of perceiving the problem of sepsis: from the period of Pirogov's life to nowa-

days. *Zdravookhraneniye Chuvashii*. 2019; (2): 93–100. (In Russ.) DOI: 10.25589/GIDUV.2019.28.91.009.

2. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. *Сепсис в начале XXI века*. Практическое руководство. М.: Литтерра. 2006; 176 с. [Savel'yev V.S., Gel'fand B.R. *Sepsis v nachale XXI veka*. Prakticheskoye rukovodstvo. (Sepsis at the dawn of XXI century. A practical guide.) M.: Litterra. 2006; 176 p. (In Russ.)]

3. Савельев В.С. Сепсис в хирургии: состояние проблемы и перспективы. В кн.: *80 лекций по хирургии*. М.: Литтерра. 2008; 696–700. [Savel'yev V.S. *Sepsis v khirurgii: sostoyaniye problemy i perspektivy*. (Sepsis in surgery: state of the art and prospectives.) In: *80 lektsiy po khirurgii*. (80 lectures on surgery.) M.: Litterra. 2008; 696–700. (In Russ.)]

4. Волков В.Е., Волков С.В. *Шок. Сепсис. Полиорганная недостаточность*. Чебоксары: ПБОЮЛ Наумов Л.А. 2009; 348 с. [Volkov V.E., Volkov S.V. *Shok. Sepsis. Poliorgannaya nedostatochnost'*. (Shock. Sepsis. Multiple organ failure.) Cheboksary: PBOYUL Naumov L.A. 2009; 348 p. (In Russ.)]

5. Вишневский А.В. *Местное обезболивание по методу ползучего инфильтрата*. М.: Медгиз. 1956; 352 с. [Vishnevskiy A.V. *Mestnoye obezbolivaniye po metodu polzuchego infil'trata*. (Local anaesthesia using the technique of tight tissue infiltration.) M.: Medgiz. 1956; 352 p. (In Russ.)]

6. Соколов Н.В. *Хирургический сепсис*. Казань: Таткнигоиздат. 1957; 144 с. [Sokolov N.V. *Khirurgicheskiy sepsis*. (Surgical sepsis.) Kazan': Tatknigoizdat. 1957; 144 p. (In Russ.)]

7. Kalil A., Pinsky M.R. *Septic shock*. <http://emedicine.medscape.com/article/168402-overview> (access date: 18.01.2021).

8. Shankar-Hari M., Phillips G., Levy M.L., Seymour C., Vincent X., Deutschman C., Angus D., Rubenfeld G., Singer M. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.

Уважаемые читатели «Казанского медицинского журнала»!

В соответствии с договором между «Казанским медицинским журналом» и Кокрейновской библиотекой (Cochrane Library) мы продолжаем публикацию переводов на русский язык резюме на простом языке (Plain Language Summaries) систематических обзоров, опубликованных в базе Кокрейновской библиотеки. Переводы на русский язык подготовлены в Координационном центре Кокрейн Россия. Оригинальные версии резюме на английском языке этих и других Кокрейновских обзоров, а также их переводы на русский язык заинтересованные читатели смогут найти в открытом доступе на сайтах www.cochrane.org и www.russia.cochrane.org/ru.

Терапия ран отрицательным давлением для лечения ран стоп у больных сахарным диабетом

Какова цель этого обзора? Мы рассмотрели данные о том, является ли терапия ран отрицательным давлением (ТРОД) эффективной при лечении ран стопы у людей с диабетом. Исследователи Кокрейн собрали и проанализировали все соответствующие исследования (рандомизированные контролируемые исследования; клинические исследования, в которых людей случайным образом определяют в одну из двух или более лечебных групп) для ответа на этот вопрос, и обнаружили 11 соответствующих исследований.

Ключевая информация. Мы не можем быть уверены, является ли ТРОД эффективным средством лечения ран стоп у людей с диабетом. Имеются некоторые доказательства низкой определённости, что ТРОД увеличивает число заживших ран по сравнению с перевязкой и может сократить время, необходимое для заживления ран. Мы не уверены в эффективности различных видов давления в ТРОД на заживление ран. В целом достоверность доказательств, предоставленных в ходе испытаний, слишком низка, чтобы мы были уверенными в пользе и вреде ТРОД для лечения ран стоп у людей с диабетом.

Что было изучено в этом обзоре? Сахарный диабет является распространённым заболеванием, которое приводит к высокой концентрации глюкозы в крови (сахара в крови), которым в Великобритании страдают около 2,8 млн человек (примерно 4,3% населения). У некоторых людей с диабетом могут развиваться язвы на ногах. Заживление этих ран может протекать долго, они могут быть болезненными и инфицироваться. Изъязвление стоп у людей с диабетом может также привести к повышенному риску ампутации части стопы или ноги. Как правило, люди, страдающие диабетом, подвержены более высокому риску ампутации нижних конечностей, чем люди, не страдающие диабетом.

В настоящее время ТРОД используется для лечения ран, включая язвы на ногах. ТРОД предполагает нанесение повязки на рану, прикреплённой к вакуумному отсасывающему аппарату, который отсасывает любую раневую и тканевую жидкость из области лечения в ёмкость. Во всём мире растёт использование ТРОД. Однако это дорого по сравнению с лечением ран, например, повязкой.

Мы хотели узнать, может ли ТРОД помочь быстрее и эффективнее заживать раны стоп у больных диабетом. Мы хотели выяснить, испытывали ли люди, получавшие лечение ТРОД, какие-либо побочные эффекты. Нас также интересовало влияние ТРОД на качество жизни пациентов.

Каковы основные результаты этого обзора? В январе 2018 г. мы провели поиск рандомизированных контролируемых исследований, в ходе которых сравнили ТРОД с другими методами лечения язв стоп или других открытых ран стоп у больных сахарным диабетом. Мы обнаружили 11 клинических испытаний, включающих 972 взрослых участника. Число участников в каждом испытании варьировало от 15 до 341 участника, а период наблюдения варьировал от 4 до 16 недель, в тех испытаниях, в которых это было оговорено. Источники финансирования были указаны не во всех исследованиях. 2 из них были финансированы производителем ТРОД.

Имеются доказательства низкой определённости о том, что ТРОД может быть эффективной в заживлении послеоперационных ран стопы и язв стопы у людей с диабетом по сравнению с перевязкой ран с точки зрения доли заживших ран и времени заживления. При сравнении различных давлений в ТРОД на язвы стопы у людей с диабетом мы не уверены, есть ли разница в числе заживших ран или закры-

тых хирургическим путём и побочных эффектах. Отсутствовали данные, свидетельствующие о времени закрытия или хирургическом лечении, качестве жизни, связанном со здоровьем, и экономической эффективности.

Насколько актуальным был этот обзор? Мы провели поиск исследований, опубликованных по январь 2018 г.

Помогают ли психологические методы лечения в профилактике рецидивов диабетических язв стопы и способствуют ли их заживлению?

Актуальность. Диабет — это заболевание, вызывающее повышение уровня сахара крови. Уровень сахара крови контролируется инсулином — гормоном, вырабатываемым поджелудочной железой. Инсулин даёт команду печени, мышцам и жировым клеткам удалять сахар из крови и сохранять его. Когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточно инсулина или организм не реагирует на инсулин, в крови остаётся слишком много сахара.

Повышенный уровень сахара в крови может привести к повреждению нервов в конечностях тела (например, рук или ног) и вызвать онемение. Это означает, что если человек, страдающий сахарным диабетом, порежет ногу, наступив на острый предмет, или у него появятся волдыри на ногах, он может не заметить, что это произошло. Волдыри могут перерасти в открытые раны или язвы, известные как язвы, обусловленные синдромом диабетической стопы (СДС, DFU). Эти язвы могут заживать медленно, так как сахарный диабет повреждает кровеносные сосуды, препятствуя кровоснабжению, в том числе обеспечению кислородом и питательными веществами, которые необходимы для заживления. Если не лечить, язвы могут инфицироваться. В тяжёлых случаях может потребоваться ампутация пальца ноги, стопы или больших частей тела.

Люди с язвами, обусловленными синдромом диабетической стопы, могут испытывать стресс от полученных ран и от того влияния, которое они оказывают на их жизнь. В результате этого снижается вероятность заживления язв и повышается вероятность их повторного возникновения. Психологические методы лечения могут способствовать заживлению язв и предотвратить их повторное появление, позволяя людям почувствовать, что они могут справиться с диабетом и язвами, обусловленными синдромом диабетической стопы.

Что мы хотели узнать? Мы хотели выяснить, улучшают ли психологические методы

Обзор следует цитировать таким образом:

Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, Sweeting M, Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD010318. DOI: 10.1002/14651858.CD010318.pub3.

лечения заживление язв, обусловленных синдромом диабетической стопы, и предотвращают ли их повторное появление. Мы также хотели узнать, влияют ли они на число ампутаций, качество жизни, стоимость лечения и веру людей в то, что они могут справиться с этим состоянием, а также сравнить эффективность различных вариантов психологической терапии.

Наши методы. Мы провели поиск на предмет соответствующих рандомизированных контролируемых испытаний, в которых лечение каждого человека выбирается случайным образом. Эти исследования представляют наиболее надёжные доказательства об эффектах лечения. Затем мы сравнили результаты исследований и обобщили доказательства из всех исследований. Определённость доказательств мы оценили с учётом таких факторов, как способ проведения исследований, размеры исследований (размеры выборки) и согласованность их результатов в различных исследованиях. На основе наших оценок мы классифицировали доказательства на доказательства с очень низкой, низкой, средней или высокой определённостью.

Что мы нашли. Мы нашли 7 исследований, в которых принимали участие 290 человек, страдающих сахарным диабетом, которые находились под наблюдением от 6 недель до 6 месяцев. Исследования были проведены в Австралии, США, Норвегии, Индонезии, ЮАР и Великобритании. Были изучены следующие варианты психологической терапии:

- консультирование (3 исследования);
- мышечная релаксация (1 исследование);
- индивидуальная мотивация (1 исследование);
- терапия, направленная на формирование у человека понимания благополучия (1 исследование);
- групповая когнитивно-поведенческая терапия (1 исследование).

Психологическая терапия по сравнению с обычной помощью. Мы не знаем, улучшает ли психологическая терапия заживление язв, обусловленных синдромом диабетической стопы, или препятствует ли повторному возникновению язвы, так как степень определённости доказательства очень низкая.

Сравнение различных психологических методов лечения друг с другом. Мы не знаем, оказывают ли какие-либо виды психологической терапии большее влияние, чем другие, на заживление язв, обусловленных синдромом диабетической стопы, или препятствуют ли они повторному возникновению язвы по сравнению с другими. Это объясняется тем, что либо ни в каких исследованиях этого не изучали, либо степень определённости доказательств очень низка.

Мы не знаем, влияет ли психологическая терапия на время повторного появления язвы, на ампутации, на качество жизни или на веру человека в свою способность управлять своим состоянием, потому что не было или было слишком мало исследований, изучающих это. Ни в одном из исследований не сообщалось о стоимости психологической терапии.

Является ли метформин эффективным средством лечения взрослых, страдающих сахарным диабетом 2-го типа?

Актуальность. Диабет 2-го типа — это состояние, при котором наблюдается высокий уровень сахара в крови. Уровень сахара в крови контролируется инсулином — гормоном, вырабатываемым поджелудочной железой. Инсулин даёт команду печени, мышцам и жировым клеткам удалять сахар из крови и сохранять его. Когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточно инсулина или организм не реагирует на инсулин, в крови остаётся слишком много сахара. Существует множество лекарств для лечения сахарного диабета 2-го типа. Они направлены на снижение количества сахара в крови и уменьшение долгосрочных осложнений диабета. Метформин — первое лекарство, которое обычно назначают людям, страдающим сахарным диабетом 2-го типа. Суть работы метформина заключается в уменьшении количества сахара, который печень выбрасывает в кровь. Он также улучшает реакцию организма на инсулин.

Мы хотели выяснить, является ли метформин эффективным средством лечения сахарного диабета 2-го типа и не вызывает ли он какие-либо нежелательные эффекты. Мы также хотели сравнить его действие с другими противодиабетическими лекарствами, а также с диетами,

Что это значит? Нет надёжных доказательств влияния психологической терапии на заживление и рецидивы язв, обусловленных синдромом диабетической стопы.

Существует необходимость в проведении высококачественных исследований, которые включали бы достаточное число людей для выявления потенциального влияния психологической терапии на заживление или повторное появление язв. Было бы целесообразно согласовать комплекс чётких измерителей (показателей) для их включения во все будущие исследования, чтобы результаты различных исследований можно было сопоставлять и анализировать вместе.

Насколько актуален этот обзор? Доказательства в этом Кокрейновском обзоре актуальны на сентябрь 2019 г.

Обзор следует цитировать таким образом:

McGloin H, Devane D, McIntosh CD, Winkley K, Gethin G. Psychological interventions for treating foot ulcers, and preventing their recurrence, in people with diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 2. Art. No.: CD012835. DOI: 10.1002/14651858.CD012835.pub2.

упражнениями или и тем, и другим. Нас особенно интересовали такие исходы, как смерть, серьёзные нежелательные явления, качество жизни, связанное со здоровьем, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и несмертельные осложнения диабета (например, сердечные приступы, инсульты или почечная недостаточность).

Что мы искали? Мы провели поиск в медицинских базах данных на предмет исследований, которые:

- были рандомизированными контролируемые испытаниями: рандомизированные контролируемые испытания — это медицинские исследования, в которых участников в случайном порядке определяют в одну из групп лечения; этот тип исследования предоставляет наиболее надёжные доказательства, оказывает ли лечение какое-либо влияние;

- включали людей в возрасте 18 лет и старше, страдающих сахарным диабетом 2-го типа;

- сравнивали метформин с: плацебо (фиктивное лечение); отсутствием лечения; программами диеты, помогающими людям правильно питаться; или другим лекарством, снижающим уровень сахара в крови;

– продолжались не менее 1 года.

Что мы нашли? Мы нашли 18 исследований, в которых было несколько исследуемых групп с участием в общей сложности 10 680 человек. Исследования длились от 1 года до примерно 11 лет. В них сравнивали метформин с:

- инъекциями инсулина (2 исследования);
- другими лекарственными средствами, снижающими уровень сахара в крови: производными сульфонилмочевины (7 исследований); тиазолидиндионами (7 исследований); ингибиторами дипептидил-пептидазы-4 (3 исследования); аналогом глюкагоноподобного пептида-1 (1 исследование); меглитинидом (1 исследование);
- отсутствием лечения (2 исследования).

Ни в одном из исследований не сравнивали метформин с плацебо, диетой или программами физических упражнений.

Основные результаты. Почти во всех исследованиях проводились лабораторные измерения уровня сахара в крови, такие как уровень глюкозы в крови натощак. Однако при сравнении метформина с другими лекарствами, снижающими уровень сахара в крови, плацебо или отсутствием вмешательства было мало информации о таких важных для пациента исходах, как смерть, серьёзные нежелательные явления, качество жизни, связанное со здоровьем, смерть от сер-

дечно-сосудистых заболеваний и несмертельные осложнения диабета. Имеющиеся данные не показали явной пользы или вреда метформина.

4 продолжающихся исследования с участием 5824 человек предоставят информацию об одном или нескольких интересующих нас исходах и будут завершены в период с 2018 по 2024 г. Кроме того, 24 исследования с участием 2369 человек могут быть использованы в будущем обновлении нашего обзора, как только будут опубликованы результаты.

Определённость доказательств. Все исследования, включённые в этот обзор, были проведены плохо. Число участников в большинстве сравнений лечения было небольшим. Несмотря на то, что в исследованиях были представлены некоторые данные, у нас очень мало уверенности в результатах сравнений. Будущие исследования могут существенно изменить наши выводы.

Насколько актуален этот обзор? Эти доказательства актуальны на 2 декабря 2019 г.

Обзор следует цитировать таким образом:

Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art. No.: CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2.

Комбинации инсулина и пероральных сахароснижающих средств для людей с сахарным диабетом 2-го типа, находящихся на лечении инсулином

Введение. Многие руководства по сахарному диабету 2-го типа рекомендуют, чтобы уровень гликозилированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) был ниже 7%. Уровни HbA_{1c} в крови представляют или характеризуют содержание глюкозы или гликемический контроль в течение более длительного периода времени (от 2 до 3 месяцев). По мере развития диабета 2-го типа становится всё труднее достигать этих уровней посредством модификации «образа жизни» (диета и физические упражнения) и только пероральными сахароснижающими средствами. И в итоге значительное число людей будут нуждаться в инсулинотерапии для улучшения гликемического контроля. Инсулинотерапия может быть начата только самим инсулином, что называют монотерапией (это означает, что пероральные сахароснижающие средства будут отменены), или инсулинотерапия проводится в комбинации с пероральными сахароснижающими средствами. В первом случае пероральные сахаро-

снижающие средства могут быть добавлены на более поздней стадии, если монотерапией инсулином не удастся достичь хорошего уровня HbA_{1c} . Гипогликемия и прибавка веса являются наиболее распространёнными и хорошо известными побочными эффектами инсулинотерапии. Добавление пероральных средств к инсулину может уменьшить требуемую дозу инсулина и таким образом уменьшить эти инсулин-связанные побочные эффекты. Однако могут быть и другие побочные эффекты, характерные для различных пероральных сахароснижающих средств.

Вопрос обзора. Оценить влияние монотерапии инсулином и эффекты добавления пероральных сахароснижающих средств у людей с сахарным диабетом 2-го типа, уже получающих инсулин, но не имеющих должного гликемического контроля.

Актуальность. Неясно, следует ли людям с сахарным диабетом 2-го типа, принимающим

инсулин в монотерапии, но не достигающим хороших уровней глюкозы, продолжить принимать инсулин в монотерапии, или им может быть полезно добавить пероральное антидиабетическое средство к их инсулинотерапии.

Характеристика исследований. Все 37 включённых исследований были рандомизированными контролируемыми испытаниями (клинические исследования, в которых людей случайно распределяют в одну из двух или более групп лечения). Их продолжительность колебалась от 2 до 12 месяцев. Общее число участников составило 3227. Различные типы инсулинов в монотерапии [длительного действия для однократного применения (в сутки) или инсулин средней продолжительности действия, инсулин, предварительно смешанный для применения 2 раза в день, и инсулин короткого действия для многократных инъекций] сравнили с различными типами дополнительных противодиабетических средств в таблетках: препараты сульфонилмочевины (например, глибенкламид/глибурид), метформин, ингибиторы α -глюкозидазы (такие, как акарбоза), пиоглитазон и ингибиторы ДПП-4 (такие, как саксаглиптин).

Основные результаты. Добавление пероральных средств к монотерапии инсулином снижало уровень HbA_{1c} на 0,4–1%. Большинство комбинаций пероральных противодиабетических средств с инсулином приводило к снижению потребной дозы инсулина в сутки, тогда как суточная доза инсулина должна была быть увеличена или оставалась стабильной у участников, продолжавших монотерапию инсулином. В исследованиях, сообщавших о гипогликемических эпизодах, тяжёлые события были редкими, а эпизоды лёгкой-умеренной гипогликемии наблюдалась у одинакового числа участников при сравнении монотерапии инсулином с добавлением пероральных антидиабетических средств к инсулину. Однако в большинстве исследований, в которых добавляли препараты сульфонилмочевины к инсулину, сообщили о большем числе гипогликемических эпизодов. Более того, добавление препаратов сульфонилмочевины к инсулину приводило к дополнитель-

ной прибавке веса от 0,4 до 1,9 кг по сравнению со снижением на 0,8–2,1 кг в группе инсулиновой монотерапии. Комбинированная терапия пиоглитазон + инсулин вызвала в среднем увеличение веса на 3,8 кг по сравнению с монотерапией инсулином. Разница в средней прибавке веса при использовании комбинации метформин + инсулин по сравнению с монотерапией инсулином была на 2,1 кг меньше в пользу комбинированной терапии. О желудочно-кишечных побочных эффектах, таких как вздутие живота и диарея, сообщали более всего при использовании метформина и ингибиторов α -глюкозидазы. Добавление пиоглитазона к инсулину по сравнению с монотерапией инсулином привело к увеличению числа случаев отёков (задержка жидкости в организме) и сердечной недостаточности. Только в 1 исследовании оценили удовлетворённость участников лечением и не показали каких-либо существенных различий между добавлением глимепирида или метформина и глимепирида к инсулину по сравнению с монотерапией инсулином. Ни в одном исследовании не оценили смертность от всех причин, заболеваемость, связанную с диабетом, или связанное со здоровьем качество жизни.

Эти доказательства актуальны по ноябрь 2015 г.

Качество доказательств. Почти в трети исследований число участников было 30 или меньше. Многие исследования, как оказалось, имели недостаточную мощность и по этой причине, вероятно, не могли ответить на свой собственный вопрос исследования. Это может означать, что потенциально важные различия между группами вмешательства и контроля не были обнаружены. Только в 5 исследованиях последующее наблюдение было в течение 12 месяцев.

Обзор следует цитировать таким образом:

Vos RC, van Avendonk MJP, Jansen H, Goudswaard AN, van den Donk M, Gorter K, Kerksen A, Rutten GEHM. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD006992. DOI: 10.1002/14651858.CD006992.pub2.

ХII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье человека в XXI веке»

Саид Сальменович Ксембаев, Ольга Евгеньевна Торгашова*

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Продолжая славные научные традиции Казанской медицинской школы и учитывая сложную эпидемиологическую ситуацию мире, 28–29 октября 2020 г. в г. Казани прошла ХII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» в онлайн формате с использованием дистанционных технологий. Организаторы — ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (Казанский ГМУ) Минздрава России [председатель конференции — ректор, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан (РТ), д.м.н., профессор А.С. Созинов] и Министерство здравоохранения РТ (сопредседатель — министр здравоохранения М.Н. Садыков).

Исходя из того, что подготовка научных и медицинских кадров, повышение информированности и грамотности врачей-специалистов — приоритетные задачи медицинских вузов, Казанский ГМУ, совместно с Минздравом РТ, вот уже на протяжении 12 лет остаётся организатором Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке». В 2020 г. тематика конференции была посвящена качеству жизни пациента с различными заболеваниями и состояниями с целью консолидации усилий профессиональных, научных и образовательных медицинских организаций для теоретического анализа научного знания, обмена опытом и развития практико-ориентированных технологий в области обсуждаемых проблем.

На платформе ZOOM и events.webinar.ru работа конференции состоялась на 20 секционных заседаниях, которые проходили 28 и 29 октября 2020 г.

В конференции приняли участие 2138 участников, прочитано 222 доклада, опубликовано 197 статей в электронном сборнике, проведены

1 круглый стол и 2 мастер-класса. В конференции приняли участие более 230 докторов и кандидатов медицинских, биологических, педагогических, юридических, технических и политических наук, преподавателей учреждений высшего и среднего медицинского и фармацевтического профессионального образования.

Несмотря на ограничения, действующие в регионах на момент проведения конференции, а общение профессиональной медицинской аудитории предполагалось провести только с применением дистанционных технологий, данная конференция вызвала большой интерес у преподавателей вузов, научных сотрудников, врачей, аспирантов, ординаторов для проведения обмена, анализа, обобщения научной информации и опыта практической деятельности в различных областях клинической медицины и других сферах, относящихся к медицинской отрасли.

Лекторами на секционных заседаниях выступали ведущие специалисты России и зарубежья: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (г. Москва), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный аграрный университет» (г. Санкт-Петербург), ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии» (г. Москва), ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа), ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза), ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» (г. Тюмень), «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь), ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (г. Ижевск), ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» (г. Москва), ФГБОУ

ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (г. Волгоград), ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (г. Москва), ЭНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (г. Москва), ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (г. Иркутск), ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва), ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» (г. Москва), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» (г. Санкт-Петербург); «Ташкентский научно-исследовательский институт вирусологии» (г. Ташкент), ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва), ГБУЗ МО «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (г. Москва).

В работе конференции приняли участие сотрудники, ординаторы и аспиранты кафедр акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева, биомедицины, медицинского права и истории медицины, биохимии и клинической лабораторной диагностики, госпитальной педиатрии, гигиены, медицины труда, инфекционных болезней, кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ФПК и ППС), клинической иммунологии с аллергологией, поликлинической терапии и общей врачебной практики, общей гигиены, профилактической медицины и экологии человека ФПК и ППС, неврологии и реабилитации, общественного здоровья и организации здравоохранения, ортопедической стоматологии, терапевтической стоматологии, стоматологии детского возраста, челюстно-лицевой хирургии и хирургической стома-

тологии, пропедевтики внутренних болезней им. С.С. Зимницкого, пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, судебной медицины, эндокринологии Казанского ГМУ, магистры и бакалавры кафедры медицинской инженерии Казанского национального исследовательского технологического университета.

В работе конференции также приняли активное участие и выступили с докладами сотрудники лечебных учреждений г. Казани и РТ [ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ, ГАУЗ РБ СМЭ МЗ РТ, ГАУЗ ГКБ №7, РКБ МЗ РТ, ГАУЗ «Республиканский центр медицинской профилактики» МЗ РТ, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», ГАУЗ «Рыбно-Слободская ЦРБ», ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ» МЗ РТ, Центр профпатологии Министерства здравоохранения РТ (г. Казань), ТО Роспотребнадзора по РТ (г. Лениногорск)].

Таким образом, прошедшая конференция, будучи уже двенадцатой в ряду ежегодных медицинских конференций «Здоровье человека в XXI веке», все эти годы была и остаётся площадкой, на которой представители медицинского сообщества России и зарубежья обсуждают научные и практические вопросы по широкому кругу специальностей. Конференция позволяет охватить значительную часть медицинских специалистов для знакомства с актуальной медицинской информацией, обмена опытом, внедрения новейших разработок в профилактику диагностику и лечение заболеваний.

Новый формат проведения позволил объединить в рамках дистанционных технологий рекордное за всё время проведения данной конференции количество участников и предоставил возможность продолжить обмен ценным научным и практическим опытом между специалистами, несмотря на ограничения, связанные с пандемией COVID-19.

Наука и искусство — единое целое в формировании врача (к 100-летию профессора А.Г. Короткова)

Уважаемый редактор!

Становление врача начинается прежде всего с изучения нормальной анатомии человека. При создании в 1804 г. Казанского Императорского университета в составе шести кафедр отделения врачебных наук (предшественник медицинского факультета) была предусмотрена кафедра анатомии, физиологии и судебной врачебной науки. Долгие годы она ютилась в различных зданиях. По инициативе ректора Н.И. Лобачевского для кафедры анатомии архитектором М.П. Коринфским спроектировано и построено специальное здание — Анатомический театр, «вступившее в строй» в 1837 г. и сохранившееся до наших дней.

Анатомический театр — одно из самых примечательных мест Казани. Изначально он был предназначен для показательного вскрытия и препарирования тел умерших в научных и педагогических целях. До революции изучать анатомию на практике в стенах Анатомического театра могли не только студенты, но и все желающие. Одну из самых малоизвестных областей знания казанские анатомы открыли широкой публике по заветам европейских просветителей, боровшихся со средневековым мракобесием, так как знание строения своего тела одухотворяет человека.

Из истории медицины известно, что первый в мире анатомический театр был построен в итальянском городе Падуя в 1594 г. По его подобию был построен казанский Анатомический театр. В цокольном этаже был оборудован демонстрационный зал. Внутреннее оформление и оснащение этого здания выпало на долю профессора Е.Ф. Аристова, заведовавшего кафедрой в 1837–1868 гг. Он был педагогом-реформатором, заложил основы преподавания описательной анатомии человека, общей и патологической анатомии.

В последующие годы кафедрой заведовала плеяда знаменитых анатомов, среди которых находятся всемирно известный академик В.Н. Терновский, профессора П.Ф. Лесгафт, А.В. Вишневский, В.Н. Тонков, В.Н. Мурат и др. В настоящем письме речь пойдет об успешном продолжателе их дела — профессоре Александре Григорьевиче Короткове, в связи с исполнением 5 мая 2021 г. 100 лет со дня его рождения.



Рис. 1. Картина «Диспут анатомов» на стене секционной аудитории Анатомического театра в Казани

А.Г. Коротков после окончания с отличием Казанского медицинского института в 1945 г. успешно прошёл аспирантуру при кафедре анатомии. В 1948 г., защитив кандидатскую диссертацию «О распределении нервных проводников солнечного сплетения в стенке желудка», он приступил к работе ассистентом той же кафедры. В 1957 г. А.Г. Коротков защитил докторскую диссертацию «Материалы к парасимпатической иннервации кишечника», а в 1963 г. принял кафедру нормальной анатомии из рук учителя — профессора В.Н. Мурата. Началась его творческая работа, в которой особое место заняло продолжение начатой В.Н. Муратом реконструкции уникального здания с сохранением всех его достопримечательностей.

Каждому врачу, окончившему Казанский медицинский институт/университет, хорошо известно внутреннее оснащение анатомического театра, основу которого составляет богатейшая коллекция анатомических препаратов. Они хорошо многократно описаны в специальных трудах, и сегодня речь пойдет не о них, а о другом уникальном экспонате. В 1978 г. на торцевой стене секционной аудитории кафедры появилась картина «Диспут анатомов», или «Зарождение современной анатомии» (рис. 1), на которой представлены связанные единой композицией учёные от Гиппократов до В.Н. Тонкова. Об этой картине и поговорим дальше.

Известно, что пути медицины и изобразительного искусства идут параллельно, часто пересекаясь и помогая друг другу в развитии. Специфической особенностью науки эпохи

Возрождения была её тесная связь с искусством. Основателю современной анатомии А. Везалию в создании его классического труда «De Fabrika» помогал художник Калькар, ученик Тициана. Такое сотрудничество побуждало художников к созданию уникальных картин, отражающих процесс развития анатомии. Классическим примером можно считать картину Рембрандта «Урок анатомии доктора Николаса Тюльпа». На ней известный анатом изображён в момент объяснения своим ученикам строения мышц предплечья.

Эта идея отображать исторические события в искусстве побудила заведующего кафедрой нормальной анатомии профессора Александра Григорьевича Короткова к созданию картины, которую теперь каждый студент, изучающий анатомию, созерцает постоянно в секционной аудитории Анатомического театра Казанского государственного медицинского университета. По его замыслу картина написана казанскими художниками Сергеем Васильевичем Неустровым и Владимиром Михайловичем Поповым. Она размещена на специально подготовленной стене, имеет размеры 3×5 метров. Из рассказа профессора Э.С. Валишина известно, что стену предварительно на протяжении 6 месяцев специально готовили. Было нанесено восемь слоёв специального материала, всё грунтовалось, сушилось. И затем по сухой поверхности делали роспись.

На картине изображены выдающиеся анатомы разных стран и эпох, начиная со времён Гиппократ (460–377 гг. до н.э.), бюст которого расположен на пьедестале в нише в центре картины, символизируя фон, на котором развернулась оживлённая научная дискуссия.

При взгляде на картину, прежде всего бросается в глаза крупная фигура черноволосого человека, одетого в жёлтую одежду и указывающего решительным жестом на лежащий на столе приготовленный к вскрытию труп, как бы говоря: «Истина находится здесь, и я её вам сейчас покажу!». Это Андрэ Везалий (1514–1564), знаменитый основатель анатомии. Клавдий Гален (131–200 гг. н.э.) сидит слева, протянув руку в сторону трупа, показывая жест запрета, так как его религия запрещала производить вскрытие мёртвого человека. Между Галеном и Везалием с заинтересованным, но спокойным и умным выражением лица стоит Авиценна (980–1037) — выдающийся среднеазиатский врач, учёный и философ. Справа от Везалия, чуть наклонившись к трупу, внимательно следит за дискуссией Н.И. Пирогов (1810–1881) — основоположник топографической анатомии,

один из родоначальников военно-полевой хирургии. В. Гарвей (1578–1657), стоящий рядом с Пироговым, соглашается с идеями Везалия. Его правая рука слегка протянута вперёд, а в левой руке он держит сердце, демонстрируя ошибочность взглядов Галена. Рядом сидит Е.Ф. Аристов, который, судя по всему, ведёт диалог с П.Ф. Лесгафтом, также к этому разговору, склонившись, подключается В.Н. Тонков.

Евмений Филиппович Аристов (1806–1876) — российский анатом, профессор Казанского университета. С 1837 г. профессор Казанского университета по кафедре нормальной анатомии. В течение 30 лет вёл активную педагогическую и научную работу. С 1839 по 1865 гг., будучи заведующим кафедрой анатомии, профессор Аристов оснастил кафедру учебными препаратами, усовершенствовал структуру, методы преподавания анатомии, занимался общественной деятельностью, взрастил не одну плеяду врачей и последователей.

Пётр Францевич Лесгафт (1837–1909) — российский анатом, врач, психолог и педагог. Один из основоположников лечебной физкультуры, школьной гигиены и врачебно-педагогического контроля в физическом воспитании. П.Ф. Лесгафт создал Биологическую лабораторию — одно из первых научно-исследовательских учреждений в России с обширной программой работ в области зоологии, гистологии, анатомии, физиологии, химии и других наук. Установил и доказал связь анатомического строения организма и воздействия на него физических нагрузок, создав научно обоснованную систему физвоспитания.

Владимир Николаевич Тонков (1872–1954) — профессор, заслуженный деятель науки, основоположник функционально-экспериментального направления в анатомии. Он создал Казанскую школу анатомов. Им было написано «Руководство по нормальной анатомии», ставшее началом большой работы по созданию для студентов многотомного учебника — одного из лучших отечественных руководств подобного рода.

Основное содержание картины — диспут анатомов разных времён, в результате которого определяется научное направление современной анатомии, основоположником которой был Андрей Везалий. Гален сидит в глубоком гневе и недоумении, как бы восклицая: «Как меня осмелились критиковать! Я возражаю и не допущу этого! Везалий неправ!». Везалий, повернувшись в сторону Галена и показывая пальцем правой руки на труп, как бы говорит: «Я сейчас вскрыю труп и покажу все ваши ошибки». Гален протестует, протянув руку

с приподнятой кистью — жест возражения: «Не касайтесь тела умершего человека, религия запрещает это!» Лица обоих учёных крайне выразительны и передают всю гамму их переживаний и эмоций.

Авиценна полностью поддерживает Везалия: «Молодец! Ты прав, я давно ожидал таких открытий в анатомии, только так должна развиваться вся морфологическая наука». Н.И. Пирогов, наклонившись к Везалию, внимательно следит за движением его руки, сознавая свою ответственность перед наукой при создании нового направления в анатомии, тесно связанного с клиникой. Активно отстаивает свои идеи В. Гарвей, тщательно изучавший сердце. Спокойно, с большим достоинством он, возможно, говорит так, глядя на Галена: «Везалий прав! В вашем учении о сердце и кровообращении много ошибочного. В перегородке между желудочками в сердце нет никакого отверстия, о котором вы говорите, а кровь циркулирует по двум замкнутым кругам». Между Э.Ф. Аристовым, положившим руки на посох, и П.Ф. Лесгафтом, задумчиво стоящим прямо и опирающимся на спинку кресла, завязывается диалог. Повернувшись к Лесгафту, Аристов обращается с такими словами: «Как хорошо всё это отражено в вашем учебнике и созданном вами новом функциональном направлении в анатомии». К разговору, наклонившись, подключается В.Н. Тонков, внимательно слушая и понимая, что всё это нужно взять ему на вооружение при написании первого советского учебника по анатомии и при создании отечественной школы анатомов.

На заднем плане картины, из глубины веков, окружённый дымкой, выступает Гиппократ. Находясь на пьедестале, он как бы возвышается

над всеми участниками диспута, олицетворяя начало изучения медицинской науки.

В левой части картины изображён череп, стоящий на книгах. Череп является символом смерти и противостояния ей. Можно предположить, что автор идеи картины А.Г. Коротков этим подчеркнул мысль о вечном стремлении к истине, опирающемся на знания. К истине, но не в последней инстанции. Таким образом он обосновал название картины «Диспут анатомов», или «Зарождение современной анатомии».

Всё вышесказанное извлечено нами из письма А.Г. Короткова в редакцию «Казанского медицинского журнала», опубликованного в 1997 г. [1]. Некоторые детали внесены на основании многократных бесед об истории кафедры с профессором Э.С. Валишиным, заведовавшим кафедрой в 1985–2001 гг. Он был прекрасным знатоком истории медицины вообще и истории анатомии в частности.

Несомненно, описываемая картина имеет большое познавательное значение для студентов, практических врачей, молодых преподавателей. Представленное нами её идейное содержание представляет собой опыт популяризации картины среди студентов и медицинских работников в год 100-летия со дня рождения её духовного идеолога — профессора А.Г. Короткова.

Лев Александрович Козлов,
Амалия Алмазовна Валиуллова

ЛИТЕРАТУРА

1. Коротков А.Г. Письмо в редакцию. *Казанский мед. ж.* 1997; (4): 313–314. [Korotkov A.G. Pis'mo v redaktsiyu. *Kazan Medical Journal*. 1997; (4): 313–314. (In Russ.)]

Исправление к статье Аглиуллин Д.Р., Хасанова Г.Р., Абдулаева Э.А., Аглиуллина С.Т., Амиров А.Н., Кусков А.Н., Ким А.А., Расчёсков А.Ю., Липинский Д.А. Эпидемиологические аспекты центральной серозной хориоретинопатии. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (2): 228–233. DOI: 10.17816/KMJ2021-228. На странице 228 вместо Алексей Юрьевич Расчёсков следует читать Александр Юрьевич Расчёсков.

Исправление к статье Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Миронов А.А., Измайлов А.Г., Бодров А.А., Богданов С.Н., Колчина О.С., Мельник С.А., Евсюков Д.А., Вадяева Т.В. Фармакологическая стимуляция приживления сетчатого имплантата после пластики вентральных грыж. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (1): 6–11. DOI: 10.17816/KMJ2021-6. На странице 9 вместо рис. 1 правильным считать приведённый ниже.

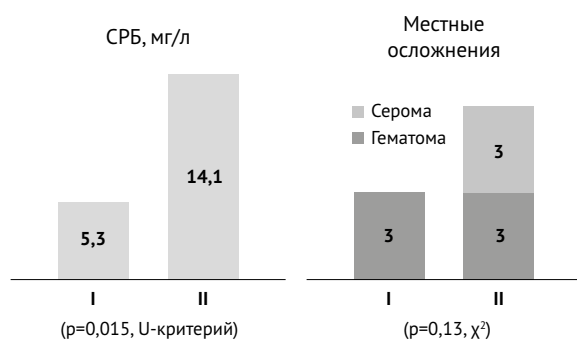


Рис. 1. Сопоставление уровня С-реактивного белка (СРБ) и местных раневых осложнений