

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ **Том 20**

№ 4

URAL MEDICAL JOURNAL **2021**

Главный редактор

Ковтун О.П., Екатеринбург, Россия

Editor-in-chief

Kovtun Olga P., Ekaterinburg, RF

Заместитель главного редактора

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

Deputy Editor-in-chief

Vakhlova Irina V., Ekaterinburg, RF

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Базарный В.В., Екатеринбург, Россия
Борзунов Д.Ю., Екатеринбург, Россия
Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия
Волкова Л.И., Екатеринбург, Россия
Изможерова Н.В., Екатеринбург, Россия
Лещенко И.В., Екатеринбург, Россия
Максимов Д.М., Екатеринбург, Россия
Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Россия
Руднов В.А., Екатеринбург, Россия
Смоленская О.Г., Екатеринбург, Россия
Уфимцева М.А., Екатеринбург, Россия

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Bazarnyi, Ekaterinburg, RF
Dmitry Yu. Borzunov, Ekaterinburg, RF
Irina V. Vakhlova, Ekaterinburg, RF
Larisa I. Volk, Ekaterinburg, RF
Nadezhda V. Izmoz, Ekaterinburg, RF
Igor V. Leshchenko, Ekaterinburg, RF
Dmitry M. Maksimov, Ekaterinburg, RF
Tatiana A. Oboskalova, Ekaterinburg, RF
Vladimir A. Rudnov, Ekaterinburg, RF
Olga G. Smolens, Ekaterinburg, RF
Marina A. Ufimtseva, Ekaterinburg, RF

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Важенин А.В., Челябинск, Россия
Голухова Е.З., Москва, Россия
Стародубов В.И., Москва, Россия
Баранов А.А., Москва, Россия
Драпкина О.М., Москва, Россия
Кутепов С.М., Екатеринбург, Россия
Москалёв А.А., Сыктывкар, Россия
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия
Усачёв Д.Ю., Москва, Россия
Jes Olesen, Копенгаген, Дания
Juriy Wybe Wladimiroff, Кембридж,
Великобритания

EDITORIAL COUNCIL

Andrey V. Vazhenin, Chelyabinsk, RF
Elena Z. Golukhova, Moscow, RF
Vladimir I. Starodubov, Moscow, RF
Alexander A. Baranov, Moscow, RF
Oxana M. Drapkina, Moscow, RF
Sergey M. Kutepov, Ekaterinburg, RF
Alexey A. Moskaev, Syktyvkar, RF
Leyla S. Namazova-Baranova, Moscow, RF
Dmitrij Yu. Usachev, Moscow, RF
Jes Olesen, Copenhagen, Denmark
Juriy Wybe Wladimiroff, Cambridge,
United Kingdom

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА.....	4
<i>В.Ф. Долгушина, Н.К. Вереина, Ю.В. Фартунина, Т.В. Надвикова</i>	
ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ.....	12
<i>О.П. Ковтун, О.М. Оленькова, Я.Б. Бейкин</i>	
ГИБРИДНЫЕ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ — МОДУЛЯТОРЫ АПОПТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ И МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ ЛИНИИ WISTAR.....	18
<i>М.А. Додохова, И.М. Котиева, А.В. Сафроненко, В.Г. Трепель, М.С. Алхусейн-Кулягинова, Д.Б. Шпаковский, Е.Р. Милаева</i>	
ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА КАК ФАКТОР ПЕРСИСТЕНЦИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ I СТЕПЕНИ.....	24
<i>О.П. Виноградова, Н.А. Андреева, О.В. Епифанова</i>	
ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ ПРИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: ОЦЕНКА ФОРМИРОВАНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ КИСТ И ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ О КОЛИЧЕСТВА УДАЛЕННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ.....	31
<i>В.В. Саевец, Ю.А. Семенов, А.А. Мухин, А.В. Таратонов, М.Н. Ивахно, А.В. Шмидт</i>	
РОЛЬ ОЦЕНКИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПЕРИОД КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	38
<i>А.В. Карташев, Н.В. Ильин, Е.Г. Зайцева, В.Б. Войтенков, Ю.Н. Виноградова</i>	
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАХЕОБРОНХОПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО.....	46
<i>Д.Н. Пилькевич, П.М. Хольный, А.С. Цвиренко, С.А. Довбня</i>	
ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В РАННИЙ ПЕРИОД ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА.....	53
<i>О.Г. Сивков, А.О. Сивков, И.Б. Повов, Е.Ю. Зайцев</i>	
АНАЛИЗ АРХИТЕКТУРНО-ПЛАНИРОВОЧНЫХ РЕШЕНИЙ СИСТЕМ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ.....	60
<i>А.А. Курмангулов, Н.С. Брынза, Ю.С. Решетникова</i>	
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ОЖИДАНИЯ ВЫПУСКНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В РЕШЕНИИ ВОПРОСОВ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....	67
<i>Ю.А. Тюков, Е.С. Матвеева, А.М. Березина</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИДАРУЦИЗУМАБА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МОЗГА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	73
<i>Н.В. Юровских, Г.В. Ярыгина</i>	

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ИММУННЫЕ ТОЧКИ (PD-1/PD-L1) ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ.....	78
<i>В.В. Саевец, А.Ю. Шаманова, Д.М. Ростовцев</i>	
ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ.....	85
<i>С.С. Рубина, И.И. Макарова</i>	
ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. РОЛЬ ВИТАМИНА D.....	93
<i>О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, М.А. Ахметьянов</i>	

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

PREDICTION OF PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL GROWTH RETARDATION	4
<i>V.F. Dolgushina, N.K. Vereina, Yu.V. Fartunina, T.V. Nadvikova</i>	
IMMUNE RESPONSE IN NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN CHILDREN AND ADULTS	12
<i>O.P. Kovtun, O.M. Olenkova, J.B. Beikin</i>	
HYBRID ORGANOTIN COMPOUNDS — MODULATORS OF APOPTOTIC PROCESSES IN THE LIVER WHEN ADMINISTERED ONCE AND REPEATEDLY TO WISTAR RATS	18
<i>M.A. Dodokhova, I.M. Kotieva, A.V. Safronenko, V.G. Trepel, M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova, D.B. Shpakovskiy, E.R. Milaeva</i>	
VIRAL LOAD AS A FACTOR OF PERSISTENCE OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADE I.....	24
<i>O.P. Vinogradova, N.A. Andreeva, O.V. Epifanova</i>	
LYMPHADENECTOMY FOR ONCOGYNECOLOGICAL PATHOLOGY: EVALUATION OF LYMPH CYST FORMATION AND DETECTION OF METASTASES DEPENDING ON THE NUMBER OF LYMPH NODES REMOVED.....	31
<i>V.V. Saevets, Yu.A. Semenov, A.A. Muhin, A.V. Taratonov, M.N. Ivahno, A.V. Shmidt</i>	
THE ROLE OF NEUROPHYSIOLOGICAL ASSESSMENTS DURING THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT BRAIN TUMORS.....	38
<i>A.V. Kartashev, N.V. Il'in, E.G. Zaitseva, V.B. Voitenkov, J.N. Vinogradova</i>	
EXPERIENCE OF TRACHEOBRONCHOPLASTIC SURGERY FOR LUNG CANCER.....	46
<i>D.N. Pilkevich, S.A. Dovbnya, P.M. Kholnyy, A.S. Tsvirenko</i>	
DISEASE SEVERITY AS A RISK FACTOR FOR ENTERAL FEEDING INTOLERANCE IN THE EARLY PERIOD OF ACUTE PANCREATITIS	53
<i>O.G. Sivkov, A.O. Sivkov, I.B. Popov, E.Ju. Zajcev</i>	
ANALYSIS OF ARCHITECTURAL AND PLANNING SOLUTIONS FOR VISUALIZATION SYSTEMS OF MEDICAL ORGANIZATIONS.....	60
<i>A.A. Kurmangulov, N.S. Brynza, Yu.S. Reshetnikova</i>	
PROFESSIONAL EXPECTATIONS OF MEDICAL UNIVERSITY GRADUATES IN SOLVING THE ISSUES OF HEALTH CARE SYSTEM STAFFING.....	67
<i>Ju.A. Tjukov, E.S. Matveeva, A.M. Berezina</i>	

CLINICAL CASES

CLINICAL EXPERIENCE WITH IDARUCIZUMAB PRIOR TO THROMBOLYTIC THERAPY OF CEREBRAL INFARCTION IN THE SVERDLOVSK REGION	73
<i>N.V. Yurovskikh, G.V. Jarygina</i>	

LITERATURE REVIEWS

ANTITUMOR EFFECT ON IMMUNE CONTROL POINTS (PD-1/PD-L1) IN MALIGNANT NEOPLASMS.....	78
<i>V.V. Saevets, A.Y. Shamanova, D.M. Rostovcev</i>	
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM	85
<i>S.S. Rubina, I.I. Makarova</i>	
RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE. THE ROLE OF VITAMIN D.....	93
<i>O.A. Kicherova, L.I. Rejhert, M.A. Ahmetianov</i>	

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Валентина Федоровна Долгушина¹, Наталья Константиновна Вереина²,
Юлия Вадимовна Фартунина³, Татьяна Владимировна Надвикова⁴

¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия

¹ dolgushinavf@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

² vereinanata@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0678-4224>

³ _fluffy13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0125-8578>

⁴ tanuanad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1003-9681>

Аннотация

Введение. Важной проблемой современного акушерства является разработка и усовершенствование методов прогнозирования задержки роста плода (ЗРП), а также исходов беременности при данной патологии, так как средства с доказанной эффективностью для лечения ЗРП отсутствуют. **Цель исследования** — разработка критериев прогнозирования гипотрофии новорожденного и совокупного неблагоприятного перинатального исхода у беременных с ЗРП. **Материалы и методы.** Проведено исследование по типу «случай-контроль» на базе когортного, включавшее 155 беременных с ЗРП, которые после родов были разделены на две группы: группа 1 — 90 пациенток с гипотрофией новорожденного, группа 2 — 65 пациенток без гипотрофии новорожденного. Выполнен комплексный анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, особенностей течения беременности и перинатальных исходов. ЗРП определяли на основании результатов ультразвуковой фетометрии. **Результаты.** Факторами, ассоциированными с гипотрофией новорожденного и неблагоприятным перинатальным исходом, оказались нарушение кровотока в маточных артериях и/или артерии пуповины, ранняя преэклампсия и маловодие. Протективными факторами являлись проведение антибактериальной терапии внутриматочной инфекции, назначение низкомолекулярных гепаринов в первом триместре и ацетилсалициловой кислоты со стартом от 12-й до 16-й недели гестации. **Заключение.** Наиболее перспективными мероприятиями в профилактике ЗРП и неблагоприятных перинатальных исходов при данной патологии могут являться своевременное назначение антитромботической коррекции и лечение генитальных инфекций.

Ключевые слова: задержка роста плода, маловесный для гестационного возраста плод, гипотрофия новорожденного, неблагоприятные перинатальные исходы, прогнозирование.

Для цитирования: Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода / В. Ф. Долгушина, Н. К. Вереина, Ю. В. Фартунина, Т. В. Надвикова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 4-11. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-4-11>.

@ Долгушина В.Ф., Вереина Н.К., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В., 2021

PREDICTION OF PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL GROWTH RETARDATION

Valentina F. Dolgushina¹, Natal'ja K. Vereina², Julija V. Fartunina³, Tat'jana V. Nadvikova⁴

¹⁻⁴ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹ dolgushinavf@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

² vereinanata@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0678-4224>

³ _fluffy13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0125-8578>

⁴ tanuanad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1003-9681>

Abstracts

Introduction. An important problem of modern obstetrics is the development and improvement of methods for predicting fetal growth retardation (FGR) and pregnancy outcomes in this pathology, since there are no proven effective treatments for FGR. **Purpose of the study** — to develop prediction criteria for newborn hypotrophy and cumulative adverse perinatal outcome in pregnant women with FGR. **Objective.** To identify key predictive factors for adverse perinatal outcomes in pregnancy complicated by FGR. **Material and methods.** A case-control, cohort-based study was conducted that included 155 pregnant women with FGR, who were divided into two groups after delivery: Group 1 included 90 patients with neonatal hypotrophy and Group 2 included 65 patients without neonatal hypotrophy. A comprehensive analysis of clinical and anamnestic, laboratory and instrumental data, peculiarities of the course of pregnancy and perinatal outcomes was performed. FGR was determined on the basis of ultrasound fetometry. **Results.** Factors associated with neonatal hypotrophy and unfavorable perinatal outcome were: impaired blood flow in the uterine arteries and/or umbilical artery, early preeclampsia and scarcity of water. Protective factors were antibacterial therapy for intrauterine infection, administration of low-molecular-weight heparin in the first trimester, and acetylsalicylic acid starting from the 12th to 16th weeks of gestation. **Conclusion.** The most promising measures in the prevention of FGR and adverse perinatal outcomes in this pathology may be timely prescription of antithrombotic correction and treatment of genital infections.

Keywords: fetal growth retardation, low-weight fetus for gestational age, newborn hypotrophy, adverse perinatal outcomes, prognosis.

For citation: Prediction of perinatal outcomes in pregnant women with fetal growth retardation / V. F. Dolgushina, N. K. Vereina, Yu. V. Fartunina, T. V. Nadvikova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4) / – P. 4-11. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-4-11>.

ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) — актуальная проблема современного акушерства и перинатологии, занимающая одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Распространенность ЗРП варьирует в зависимости от страны, населения, расы. Частота ЗРП в развитых странах составляет от 5% до 10% [1-3], в развивающихся странах достигает 20-23% [4]. В России ЗРП осложняет 5-18% беременностей [5, 6].

Частота гипотрофии новорожденного в разных странах мира колеблется от 3% до 30% [7, 8]. В 2018 году в РФ с диагнозом «замедленный рост и недостаточность питания» родилось 98262 ребенка (62,2 на 1000 родившихся живыми); это состояние стало вторым (после неонатальной желтухи) в структуре заболеваемости новорожденных с массой тела 1000 г и более [9].

Гипотрофия обуславливает высокую детскую заболеваемость, а у взрослых, родившихся с низкой массой тела, увеличен риск развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения, сахарного диабета [10].

Хотя проблема ЗРП активно изучается в мировой акушерской и педиатрической практике уже более сорока лет, многие аспекты этиологии, патогенеза остаются открытыми. Известно, что ЗРП входит в группу «больших акушерских синдро-

мов», в основе которых преимущественно лежит нарушение плацентации [2, 11]. Выявление данных дефектов в ранние сроки беременности с поиском лабораторных и инструментальных маркеров по-прежнему остается сложной и актуальной задачей. Одно из последствий патологии формирования фетоплацентарного комплекса, ЗРП, в настоящее время диагностируется только во второй половине беременности, когда уже нет возможности и времени для проведения профилактических мероприятий.

Кроме того, несмотря на совершенствование и повышение точности ультразвуковых методов диагностики ЗРП, создание различных нормограмм роста, существует проблема дифференциальной диагностики плодов с задержкой роста и конституционально маловесных, физиологически развивающихся. Из-за отсутствия методов лечения ЗРП только родоразрешение, нередко досрочное, предупреждает антенатальную гибель плода. Очевидно, что конституционально маловесные дети подвержены риску преждевременного родоразрешения с ятрогенной недоношенностью, влекущей за собой множественные кардиопульмональные, неврологические и гастроинтестинальные осложнения [12], и необходимость пребывания в реанимационном отделении.

Таким образом, для снижения частоты ЗРП, и, вместе с тем, необоснованных досрочных родоразрешений, необходимы внедрение алгоритмов

прогнозирования данного состояния, а также разработка ранних профилактических мер по предупреждению неблагоприятных перинатальных исходов.

Цель исследования — разработка критериев прогноза гипотрофии новорожденного и совокупного неблагоприятного перинатального исхода (СНПИ) у беременных с ЗРП на основании комплексного изучения клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование по типу «случай-контроль» на базе когортного, которое включало 155 беременных с ЗРП. После родов пациентки были разделены на две группы: в группу 1 вошли 90 женщин с гипотрофией новорожденного, в группу 2 — 65 пациенток с детьми, чьи ростовесовые показатели соответствовали гестационному сроку. Выполнен комплексный анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, особенностей течения беременности и перинатальных исходов.

Критерии исключения: многоплодная беременность, онкологические заболевания, туберкулез, ВИЧ-инфекция, соматическая патология в стадии декомпенсации с функциональной недостаточностью второй и выше стадий, психические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания.

ЗРП определяли на основании результатов ультразвуковой фетометрии при предполагаемой массе плода менее десятого перцентиля [7, 13]; предполагаемая масса плода рассчитывалась по формуле F. Hadlock [14]. Гемодинамические изменения в системе «мать-плацента-плод» регистрировались в маточных артериях (МА) и артерии пуповины (АП) [15]. Для оценки показателей кровотока в данных сосудах применялся пульсационный индекс (ПИ); для МА использовались референсные интервалы среднего ПИ по Gómez et al. [16], для АП — референсные интервалы для ПИ, предложенные Фондом Медицины Плода [17].

Постнатально диагноз «задержка внутриутробного развития» (гипотрофия) устанавливали на основании сопоставления параметров физического развития ребенка при рождении с должными параметрами после клинического осмотра неонатолога [8]. Для оценки антропометрических показателей детей (массы, длины тела) использовали центильные графики I.R. Fenton [18].

Совокупный неблагоприятный перинатальный исход определялся как преждевременные роды и/или рождение ребенка с гипотрофией, и/или оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 1-й минуте, и/или нахождение новорожденного в условиях отделения реанимации.

Оценка риска венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) во время беременности проводилась согласно клиническим рекомендациям «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве» [19].

Диагноз субклинической внутриматочной инфекции (ВМИ) ставился на основании шкалы, предложенной Курносенко И.В. (2016) [20]. Критерии ВМИ оценивались в баллах: стойкая угроза прерывания беременности — 1 балл; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (хронический эндометрит, неразвивающаяся бе-

ременность, искусственные аборты, спонтанные выкидыши, преждевременные роды) — 1 балл; цервицит — 1 балл; изменения фетоплацентарного комплекса по данным УЗИ (структурные изменения в плаценте, многоводие, маловодие) — 1 балл; нарушение маточно-плодового кровотока — 1 балл. При сумме 4–5 баллов риск наличия ВМИ расценивался как высокий.

Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS 23.0 (IBM, USA). Количественные данные представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении; медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1-Q3]$) — при распределении, отличном от нормального. Качественные характеристики описаны абсолютными и относительными частотами. Разработку прогностической модели вероятности гипотрофии новорожденного и совокупного неблагоприятного исхода проводили с использованием метода множественной логистической регрессии. Для оценки связи прогнозируемого показателя и признаков, включенных в модель, рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных пациенток в группе 1 составил $28,97 \pm 0,59$ года, в группе 2 — $29,71 \pm 0,71$ года ($p = 0,524$). При анализе поведенческих факторов важно отметить, что табакокурение во время беременности в два раза чаще продолжали женщины группы 1 (группа 1 — 13 (14,4%); группа 2 — 4 (6,2%); $p = 0,12$).

В структуре экстрагенитальной патологии у всех обследованных пациенток преобладали заболевания органов пищеварения (группа 1 — 22 (25%); группа 2 — 16 (24,6%); $p = 0,894$), в меньшем проценте случаев встречались хроническая артериальная гипертензия (группа 1 — 14 (15,9%); группа 2 — 12 (18,5%); $p = 0,771$), болезни мочевыделительной системы (группа 1 — 10 (11,4%); группа 2 — 12 (18,5%); $p = 0,196$), и ожирение (группа 1 — 10 (11,1%); группа 2 — 9 (13,8%); $p = 0,608$). Только в группе 1 было зафиксировано 2 случая венозных тромбозмболических осложнений (2,2% vs 0; $p = 0,987$).

Из гинекологической патологии преимущественно выявлены воспалительные заболевания органов малого таза (группа 1 — 19 (21,1%); группа 2 — 11 (16,9%); $p = 0,515$), миома матки (группа 1 — 10 (11,1%); группа 2 — 8 (12,3%); $p = 0,8$) и бесплодие (группа 1 — 10 (11,1%); группа 2 — 6 (9,2%); $p = 0,704$). При анализе паритета беременностей и родов установлено, что большинство пациенток из каждой группы являлись повторнородящими (группа 1 — 40 (44,4%); группа 2 — 33 (50,8%); $p = 0,436$), первобеременные составляли в группе 1 35 (38,9%) человек, в группе 2 — 25 (38,4%); $p = 0,957$). По доле повторнородящих группы были также сопоставимы (группа 1 — 15 (16,7%); группа 2 — 7 (10,8%); $p = 0,299$). «Большие акушерские синдромы» в предыдущую беременность, включающие преэклампсию (ПЭ), преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, антенатальную гибель плода и преждевременные роды, в два раза чаще наблюдались в группе 2 (группа 1 — 8 (8,9%); группа 2 — 12 (18,5%); $p = 0,436$).

Из осложнений настоящей беременности преобладали угроза прерывания (группа 1 — 30

(33,3%); группа 2 — 22 (33,8%); $p = 0,947$), внутри-маточная (группа 1 — 21 (23,3%); группа 2 — 19 (29,2%); $p = 0,408$), цервиковагинальные инфекции (группа 1 — 52 (57,8%); группа 2 — 40 (61,5%); $p = 0,638$), гестационный сахарный диабет (группа 1 — 16 (17,8%); группа 2 — 16 (24,6%); $p = 0,299$), ПЭ (группа 1 — 32 (35,6%); группа 2 — 18 (27,7%); $p = 0,301$) и маловодие (группа 1 — 47 (52,2%); группа 2 — 16 (24,6%); $p = 0,001$).

Гемодинамические нарушения в системе «мать-плацента-плод» встречались у большинства беременных группы 1 (группа 1 — 69 (76,7%); группа 2 — 31 (47,7%); $p < 0,001$), причем их появление наблюдалось у 61,1% пациенток уже во втором триместре (в группе 2 — у 27,7%; $p < 0,001$). Нарушение маточного кровотока (НМК) диагностировалось в равном проценте случаев в обеих группах (группа 1 — 35 (38,9%); группа 2 — 25 (38,5%); $p = 0,957$), нарушение пуповинного кровотока (НПК) в четыре раза чаще регистрировалось в группе 1 (группа 1 — 34 (37,8%); группа 2 — 6 (9,2%); $p < 0,001$).

Средний срок гестации на момент родов составил в группе 1 37 [32-38] недель, в группе 2 — 38 [37-39] недель ($p < 0,001$). Преждевременными родами закончилась беременность у 42 (46,7%) женщин группы 1 и у 13 (20%; $p = 0,001$) группы 2. Ростовесовые показатели и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения детей группы 1 были статистически значимо меньше аналогичных показателей детей из группы 2 (таблица 1).

Таблица 1
Антропометрические показатели новорожденных и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте; Ме [Q1-Q3]

Показатель	Группа 1 n=90	Группа 2 n=65	Значимость
Масса, г	2115 [1300-2505]	2850 [2580-2960]	$p < 0,001$
Рост, см	45 [38-48]	49 [48-50]	$p < 0,001$
Апгар на 1-й мин, балл	6,0 [3,0-7,0]	8,0 [7,0-8,0]	$p < 0,001$
Апгар на 5-й мин, балл	7,0 [4,0-8,0]	8,0 [8,0-9,0]	$p < 0,001$

Наблюдение и лечение в условиях реанимации потребовалось 42 (47,7%) новорожденным с гипотрофией и 12 (18,5%; $p < 0,001$) новорожденным без гипотрофии.

Перинатальная смертность составила в группе 1 9 (100%) случаев, из них два случая — антенатальной гибели плода и семь — ранней неонатальной смертности; в группе 2 — три (46%) случая ранней неонатальной смертности ($p < 0,001$).

Нами также был выполнен анализ проводимой антитромботической коррекции во время беременности. Препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) со стартом от 12 до 16 недель гестации были назначены четырем женщинам (4,4%) группы 1 и 14 (24,6%; $p < 0,001$) — группы 2 (основным показанием являлась профилактика ПЭ, использовались низкие дозы АСК 75-150 мг с 12-й до 37-й недели беременности [21]. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) в первом триместре были назначены двум (2,2%) женщинам группы 1 и 7 (10,8%; $p = 0,025$) — группы 2. При анализе показаний для назначения НМГ установлено, что все пациентки имели не менее 3-х баллов по шкале оценки риска ВТЭО [19] в сочетании «большими акушерскими

синдромами» в анамнезе. Во всех случаях назначение НМГ проводилось с момента положительного теста на ХГЧ. Применялись профилактические дозы с кратностью введения один раз в сутки.

После оценки изучаемых клинических, лабораторных и инструментальных характеристик беременных для построения прогностических моделей гипотрофии новорожденного и СНПИ был применен многофакторный анализ. С помощью метода множественной логистической регрессии выявлены показатели, имеющие значимую связь с наличием или отсутствием гипотрофии новорожденного и СНПИ. Включение предикторных переменных в модель проводилось путем отбора наиболее информативных признаков, которые имели статистически значимые связи с зависимым показателем.

В первой модели в качестве зависимой переменной был взят факт рождения ребенка с гипотрофией (1 — да, 0 — нет), применялся пошаговый способ.

Тестирование было остановлено на пятом шаге, когда коэффициент детерминации (R^2) равнялся 0,603. Это означало, что 60,3% рождений детей с гипотрофией можно объяснить предикторными переменными, включенными в модель. Уровень статистической значимости χ^2 -модели на последнем шаге составил $< 0,001$. Значимость показателя Хосмера-Лемешев $> 0,05$ (0,147) свидетельствует о том, что построенная модель адекватно отражает фактические данные.

Согласно классификационной таблице, показывающей сравнение прогнозируемого распределения зависимой переменной (рождение ребенка с гипотрофией) между двумя категориями (1/0), оказалось, что 85,5% значений было рассчитано правильно, при этом чувствительность модели составила 81,5%, а специфичность — 71,1%. Признаки, включенные в модель по прогнозированию гипотрофии новорожденного у беременных с ЗРП, представлены в таблице 2.

Таблица 2
Факторы, независимо ассоциированные с гипотрофией новорожденного у женщин с антенатально установленной ЗРП. Модель множественной логистической регрессии (зависимая переменная — гипотрофия новорожденного)

Фактор	Коэффициент В	Значимость	ОШ [95% ДИ]
Нарушение пуповинного кровотока	1,744	$p = 0,001$	5,72 [1,96-16,74]
Маловодие	1,525	$p < 0,001$	4,59 [1,98-10,64]
Преэклампсия во II триместре	2,863	$p = 0,021$	17,52 [1,54-199,42]
Антибактериальная терапия внутриматочной инфекции	- 1,798	$p = 0,015$	0,17 [0,04-0,7]
АСК со стартом от 12 до 16 недели гестации	- 2,445	$p = 0,001$	0,09 [0,02-0,37]
Константа	- 0,312	$p = 0,246$	

Таким образом, по данным регрессионного анализа факторами, повышающими вероятность гипотрофии новорожденного у беременных с ЗРП, были нарушение пуповинного кровотока, маловодие, ПЭ с манифестацией во втором триместре; а

снижающими вероятность — антибактериальная терапия ВМИ и прием АСК со стартом от 12-й до 16-й недели гестации.

Для построения модели прогнозирования СНПИ, определяемого как преждевременные роды и/или рождение ребенка с гипотрофией, и/или оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 1-й минуте, и/или нахождение новорожденного в условиях отделения реанимации (1 — да, 0 — нет) также был применен метод множественной логистической регрессии. СНПИ в группе 1 имелся у всех беременных, в группе 2 — у 14 (21,5%; $p < 0,001$).

Тестирование было остановлено на шестом шаге, коэффициент детерминации (R^2) при этом равнялся 0,394. Уровень статистической значимости χ^2 -модели на последнем шаге — $< 0,001$. Значимость показателя Хосмера-Лемешев $> 0,05$ (0,27).

Согласно классификационной таблице, 78,7% значений было рассчитано правильно, при этом чувствительность модели составила 84,6%, а специфичность — 66,7%. Признаки, включенные в модель по прогнозированию неблагоприятного перинатального исхода, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Факторы, независимо ассоциированные с совокупным неблагоприятным перинатальным исходом у женщин с антенатально установленной ЗРП. Модель множественной логистической регрессии (зависимая переменная — совокупный неблагоприятный перинатальный исход)

Фактор	Коэффициент В	Значимость	ОШ [95% ДИ]
Курение во время беременности	1,675	0,018	5,34 [1,34-21,34]
Нарушение кровотока в МА* и/или АП** во II триместре	2,044	$< 0,001$	7,72 [2,9-20,55]
Ранняя преэклампсия	1,443	0,027	4,23 [1,18-15,16]
Маловодие	1,141	0,012	3,13 [1,29-7,59]
Антибактериальная терапия внутриматочной инфекции	- 1,668	0,023	0,19 [0,05-0,8]
НМГ*** в I триместре	- 1,842	0,03	0,16 [0,03-0,84]
Константа	- 0,581	0,055	

Примечание: *МА — маточные артерии; **АП — артерия пуповины; ***НМГ — низкомолекулярные гепарины.

Таким образом, факторами, оказывающими негативное влияние, оказались курение во время беременности, нарушение кровотока в МА и/или АП во втором триместре, ПЭ, маловодие. Протективными факторами являлись антибактериальная терапия ВМИ, назначение НМГ в первом триместре гестации.

Для валидации разработанных прогностических моделей проведено поперечное исследование (сплошная слепая выборка) на выборке из 35 женщин с антенатально установленной ЗРП, не включенных в исследование. Для модели по прогнозированию гипотрофии новорожденного правильный прогноз определен в 29 случаях (82,9%), чувствительность составила 85,2%, специфичность — 75%. Для модели по прогнозированию СНПИ правильный прогноз определен в 27 случаях (62,9%), чувствительность составила 81,5%, специфичность — 62,6%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая близость изучаемых клинических исходов, ряд факторов, включенных в модели, оказались общими: нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод», ПЭ и маловодие.

Известно, что одним из ведущих звеньев в патогенезе ЗРП является нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока, проявляющееся повышением ПИ в данных сосудах. По результатам исследования P.F. Chien [22], ОР рождения ребенка с гипотрофией для детерминанты «НМК» для женщин из группы низкого риска составлял 3,6 [95% ДИ 3,2-4], высокого риска — 2,7 [95% ДИ, 2,1-3,4]. В то же время нормальный результат снижал риск на 30% (ОР — 0,7 [95% ДИ 0,6-0,9]). Изменение кровотока в АП, как правило, носит вторичный характер и говорит о более выраженном страдании плода. В работе О.В. Трохановой с соавт. [23] было показано, что ЗРП выявляли у 73,9% беременных с критическими показателями кровотока в АП («нулевой» и/или реверсный диастолический

кровоток) и у 43,8% с умеренными нарушениями кровотока в АП (выше 95 перцентиля, но без «нулевого» и/или реверсного диастолического кровотока), а также было установлено, что нарушение фетоплацентарного кровотока является важным прогностическим фактором неблагоприятных перинатальных исходов: малой массы тела при рождении, низкой оценки по шкале Апгар, низкой величины рН, применения вспомогательной вентиляции. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, где в модель по прогнозированию гипотрофии новорожденного в качестве негативного фактора вошло только НПК с количественной оценкой силы связи в виде ОШ, которое составило 5,72 [95% ДИ 1,96-16,74]. В прогностической модели для СНПИ самостоятельную независимую ассоциацию с исходом имело нарушение кровотока как в МА, так и в АП, выявляемое во втором триместре беременности (ОШ — 7,72 [95% ДИ 2,9-20,55]).

Связь между развитием ЗРП и ПЭ установлена ранее и обусловлена сходными патогенетическими механизмами, прежде всего, нарушениями на этапе формирования фетоплацентарного комплекса [2, 11]. По данным литературы, 50-60% случаев ЗРП сочетается с ранней тяжелой ПЭ [24-26]. Согласно рекомендациям Королевского Колледжа Акушеров-Гинекологов Великобритании [13], ОР рождения ребенка с массой менее 10-го перцентиля при ПЭ равняется 2,26 [95% ДИ 1,22-4,18].

По данным Австралийского общества акушеров и гинекологов [27], ОР рождения ребенка с массой менее 3-го перцентиля при ПЭ равняется 7,3 [95% ДИ 3,1-17,3]. В нашем исследовании в группе высокого риска среди женщин с антенатально установленной ЗРП ПЭ встречалась в 17,5 раза чаще (ОШ 17,52 [95% ДИ 1,54-199,42]). Эта сила связи была максимальной среди значений ОШ для других негативных факторов; для СНПИ ОШ для ПЭ составило 4,23 [95% ДИ 1,18-15,16].

В каждую из моделей в качестве негативного фактора вошло наличие маловодия, выявленного при ультразвуковом исследовании. Для модели с зависимой переменной «гипотрофия новорожденного» ОШ составило 4,59 [95% ДИ 1,98-10,64]; СНИ — 3,13 [95% ДИ 1,29-7,59]. Наши данные согласуются с результатами исследования Locatelli A. et al. [28], в котором была показана взаимосвязь между амниотическим индексом ≤ 5 см и низкой массой тела при рождении (ОР = 2,2; 95% ДИ [1,5-3,2]).

В модели по прогнозированию СНИ еще одним отрицательным фактором стало курение во время беременности, ОШ — 5,34 [95% ДИ 1,34-21,34]. Необходимо отметить, что среднее количество выкуриваемых сигарет в сутки в нашей выборке составило 10 сигарет. Согласно данным Королевского Колледжа Акушеров-Гинекологов Великобритании [13], при выкуривании от 1 до 10 сигарет в день ОР рождения ребенка с массой менее 10-го перцентиля равняется 1,54 [95% ДИ 1,39-1,7], более 10 сигарет в день — 2,21 [95% ДИ 2,03-2,4]. У женщин, выкуривающих до 15 сигарет в день в течение всего срока беременности, особенно в III триместре, риск рождения ребенка с гипотрофией увеличивается до 16% [29].

Характеристикой, значимо снижающей риск гипотрофии новорожденного и улучшающей перинатальные исходы, вошедшей в обе модели, стало проведение антибактериальной терапии при наличии признаков ВМИ. Это можно объяснить тем, что на фоне инфекции происходит нарушение второй волны инвазии цитотрофобласта, в результате чего не формируется низко-резистентный кровоток, необходимый для роста и развития плода [30]. Согласно данным литературы [20, 31], латентная ВМИ лежит в основе развития синдрома плацентарной недостаточности с расстройством маточно-плацентарного кровообращения. В нашем исследовании при назначении антибактериальной терапии по поводу ВМИ ОШ гипотрофии новорожденного составило 0,17 [95% ДИ 0,04-0,7]; СНИ — 0,19 [95% ДИ 0,05-0,8].

С учетом морфологических изменений, обнаруживаемых в плаценте при ЗРП (ишемия, инфаркты, тромбозы в сосудах маточно-плацентарного бассейна) [32], назначение антитромботических препаратов с мультифакториальным действием на фетоплацентарный комплекс на стадии его формирования, ранняя коррекция протромботических сдвигов представляются патогенетически обоснованными. Вместе с тем, применение НМГ с целью профилактики и лечения плацентарно-ассоциированных осложнений беременности остается предметом широких дискуссий. В мета-анализе S. Mastrolia et al. [33] показано, что назначение НМГ в сравнении с плацебо привело к значительному снижению риска ЗРП (ОР — 0,4 [95% ДИ, 0,2-0,9]). В мета-анализе E. Mazarico et al. [34] установлено, что у женщин с очень высоким риском плацентарной недостаточности НМГ могут ускорить рост плода и пролонгировать беременность в среднем на одну неделю (0,8 недели [95% ДИ 0,4-1,3]). Кроме того, было отмечено, что у детей была выше масса при рождении (в среднем на 365 г [95% ДИ 236-494]). В нашем исследовании назначение НМГ в первом триместре также было ассоциировано с достоверным улучшением СНИ, ОШ для данного показателя составило 0,16 [95% ДИ 0,03-0,84].

Целесообразность антитромботической коррекции подтверждается при изучении силы связи назначения АСК со стартом в интервале от 12 до 16 недель не только с ПЭ, но и с гипотрофией новорожденного. Имеются данные, что АСК может снижать вероятность развития каждого из данных гестационных осложнений [35]. Согласно проекту российских клинических рекомендаций «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» [36], назначение АСК показано беременным с риском ЗРП. A.D. Stanescu et al. [37] провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включающее 150 пациенток с высоким риском ПЭ, и обнаружили значительное снижение ЗРП в группе, где назначалась АСК. В мета-анализе E. Bujold et al. [38] установлено, что начало приема АСК до 16-й недели беременности или ранее было связано со значительным снижением частоты возникновения ЗРП (ОР — 0,4 [95% ДИ 0,3-0,7]). В нашей выборке, в которую были включены только женщины с антенатально установленной ЗРП, при назначении АСК со стартом от 12-й до 16-й недели гестации ОШ гипотрофии новорожденного оказалось выше и составило 0,1 [95% ДИ 0,02-0,37].

Учитывая прогностическую информативность полученных моделей, а также результаты их внешней валидации, модификация ряда предикторов (мотивирование отказа от курения, активное выявление и лечение заболеваний, являющихся факторами риска ПЭ; генитальных инфекций) для профилактики гипотрофии новорожденного необходима с прегравидарного этапа. При наступлении беременности прогностические показатели, вошедшие в модели и имеющие отрицательное влияние, могут быть использованы с момента их выявления. Перспективной тактикой также представляется применение НМГ со стартом в ранние сроки формирования фетоплацентарного комплекса с переходом на поддерживающую терапию малыми дозами АСК с 12 недель до 37 недель в группах женщин, имеющих в анамнезе ВТЭО и «большие акушерские синдромы».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общими факторами, ассоциированными с гипотрофией новорожденного и совокупным неблагоприятным перинатальным исходом у беременных с задержкой роста плода, оказались преэклампсия, нарушение кровотока в маточных артериях и/или артерии пуповины, маловодие.

Наиболее перспективными мероприятиями в профилактике ЗРП и неблагоприятных перинатальных исходов при данной патологии могут являться активная мотивация отказа женщины от табакокурения, своевременное лечение генитальной и внутриматочной инфекций, применение АСК со стартом с 12 до 16 недель гестации. Эффективность применения НМГ в первом триместре, полученная в нашей работе, требует дальнейшего подтверждения с организацией рандомизированных клинических исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach / E. Priante, G. Verlato, G. Giordano [et al.] // *Metabolites*. – 2019. – Vol. 9 (11). – P. 267. – Doi: 10.3390/metabo9110267.
2. Fetal growth restriction: current knowledge / L. M. Nardoza, A. C. Caetano, A. C. Zamarian [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2017. – Vol. 295 (5). – P. 1061-1077. – Doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
3. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction / L. Tang, G. He, X. Liu, W. Xu // *Reproduction*. – 2017. – Vol. 153 (6). – P. R227-R240. – Doi: 10.1530/REP-16-0287.
4. Intrauterine growth restriction - part 1 / D. Sharma, S. Shastri, N. Farahbakhsh, P. Sharma // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2016. – Vol. 29 (24). – P. 3977-87. – Doi: 10.3109/14767058.2016.1152249.
5. Ведение беременности при задержке роста плода / М. Б. Ганичкина, Д. А. Мантрова, Н. Е. Кан [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 10. – С. 5-11. – <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.10.5-11>.
6. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска / А. Н. Стрижаков, М. М. Мирющенко, И. В. Игнатко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 7. – С. 34-44. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.34-44>
7. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 133 (2). – P. e97-109.
8. Володин, Н. Н. Неонатология : национальное руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 127-133.
9. Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. – М. : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. – 169 с. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god> (дата обращения: 30.04.2021).
10. Hales, C. N. The thrifty phenotype hypothesis / C. N. Hales, D. J. Barker // *Br Med Bull*. – 2001. – Vol. 60. – P. 5-20. – Doi: 10.1093/bmb/60.1.5.
11. Clinical utility of thrombophilia, anticoagulant treatment, and maternal variables as predictors of placenta-mediated pregnancy complications: an extensive analysis / O. Lafalla, L. M. Esteban, A. C. Lou [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2019. – P. 1-11. – Doi:10.1080/14767058.2019.1611764.
12. Natarajan, G. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants / G. Natarajan, S. Shankaran // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33 (3). – P. 305-17. – doi:10.1055/s-0035-1571150.
13. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus // *Green-top Guideline*. – 2nd ed. – 2013. – № 31.
14. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study / F. P. Hadlock, R. B. Harrist, R. S. Sharman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 151 (3). – P. 333-7. – doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4.
15. Допплерометрическое исследование во время беременности. Клинические протоколы / О. Н. Вихарева, С. М. Воеводин, В. Н. Демидов [и др.]. – М. : Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, 2015. – 8 с.
16. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation / O. Gómez, F. Figueras, S. Fernández [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32 (2). – P. 128-32. – <https://dx.doi.org/10.1002/uog.5315>.
17. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio / A. Ciobanu, A. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 53 (4). – P. 465-72. – <https://dx.doi.org/10.1002/uog.20157>.
18. Fenton 2013 Electronic Growth Chart. – Режим доступа: <https://peditools.org/growthchart2013/index.php> (дата обращения: 30.04.2021).
19. Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве : Клинические рекомендации (Протокол лечения). – Москва, 2018. – 47 с.
20. Курносенко, И. В. Внутриматочная инфекция у беременных женщин. Клинико-иммунологические критерии диагностики и прогноз осложнений : дис. ... д-ра мед.наук / И. В. Курносенко. – Челябинск, 2017. – 268 с.
21. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия : Клинические рекомендации : протокол лечения. – Москва, 2016. – 40 с.
22. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview / P. F. Chien, N. Arnott, A. Gordon [et al.] // *BJOG*. – 2000. – Vol. 107 (2). – P. 196-208. – Doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11690.x.
23. Неонатальные и постнеонатальные исходы при различных нарушениях фетоплацентарного кровотока / О. В. Троханова, Д. Л. Гурьев, Д. Д. Гурьева [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2018. – № 10 (154). – С. 10-17. – Doi: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-10-17.
24. Maternal Hypertension and Mortality in Small for Gestational Age 22- to 29-Week Infants / C. A. McBride, I. M. Bernstein, G. J. Badger, R. F. Soll // *Reprod Sci*. – 2018. – Vol. 25 (2). – P. 276-280. – Doi: 10.1177/1933719117711260.
25. Wilkerson, R. G. Hypertensive Disorders of Pregnancy / R. G. Wilkerson, A. C. Ogunbodede // *Emerg Med Clin North Am*. – 2019. – Vol. 37 (2). – P. 301-316. – Doi: 10.1016/j.emc.2019.01.008.
26. Staff, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update // *J Reprod Immunol*. – 2019. – Vol. 134-135. – P. 1-10. – Doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004.
27. Queensland Clinical Guideline: Term small for gestational age baby. – 2016. – Режим доступа: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0034/139939/g-sga.pdf (дата обращения: 30.04.2021).
28. Perinatal outcome associated with oligohydramnios in uncomplicated term pregnancies / A. Locatelli, P. Vergani, L. Toso [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2004. – Vol. 269 (2). – P. 130-3. – Doi: 10.1007/s00404-003-0525-6.
29. Горюнова, А. Г. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты / А. Г. Горюнова, М. С. Симонова, А. В. Мурашко // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2016. – № 3 (2). – С. 76-80.
30. Радзинский, В. Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмуралова. – М. : Status Praesens, 2018. – 800 с.
31. Маринкин, И. О. Клинико-патоморфологическое исследование плацентарной недостаточности при латентной микст-инфекции / И. О. Маринкин, И. О. Айдагулова, Т. М. Жорник // *Мед. и фармацевтические науки*. – 2012. – № 4. – С. 24-25.
32. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction / A. Spinillo, B. Gardella, L. Adamo [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2019. – Vol. 98 (12). – P. 1585-1594. – Doi: 10.1111/aogs.13699.
33. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis / S. A. Mastrolia, L. Novack, J. Thachil [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2016. – Vol. 116 (5). – P. 868-878. – Doi: 10.1160/TH16-02-0169.
34. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis / E. Mazarico, C. Molinet-Coll, R. J. Martinez-Portilla, F. Figueras // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2020. – Vol. 99 (2). – P. 167-174. – Doi: 10.1111/aogs.13730.

35. Burton, G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G. J. Burton, E. Jauniaux // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 218 (2S). – P. S745-S761. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
36. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) : Клинические рекомендации (проект). – 2021. – Режим доступа: <https://disk.yandex.ru/d/o-PAWiESRUVifQ> (дата обращения: 30.04.2021).
37. Low dose aspirin for preventing fetal growth restriction: a randomised trial / A. D. Stanescu, R. Banica, R. M. Sima, L. Ples // J Perinat Med. – 2018. – Vol. 46 (7). – P. 776-779. – Doi: 10.1515/jpm-2017-0184.
38. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / E. Bujold, S. Roberge, Y. Lacasse [et al.] // Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 116 (2 Pt 1). – P. 402-414. – Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.

Сведения об авторах

В. Ф. Долгушина — доктор медицинских наук, профессор
Н. К. Вереина — доктор медицинских наук
Ю. В. Фартунина
Т. В. Надвикова — кандидат медицинских наук

Information about the authors

V. F. Dolgushina — Doctor of Science (Medicine), Professor
N. K. Vereina — Doctor of Science (Medicine)
Yu. V. Fartunina
T.V. Nadvikova — MD

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 14.05.2021; одобрена после рецензирования 09.08.2021; принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 14.05.2021; approved after reviewing 09.08.2021; accepted for publication 24.09.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 12-17.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 12-17

Научная статья

УДК: 616-053:616.98:612.017.1

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Ольга Петровна Ковтун ¹, Ольга Михайловна Оленькова ², Яков Борисович Бейкин ³

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр г. Екатеринбург», Екатеринбург, Россия

³ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

¹ usma@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

² oom@kdc-lab.ru

³ inbox@kdc-lab.ru

Аннотация

Введение. Известно, что COVID-19 чаще возникает у взрослых пациентов, особенно при наличии у них сопутствующих соматических заболеваний, дети в меньшей степени подвержены риску ее развития. **Цель работы** — оценить и сравнить показатели иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых. **Материалы и методы.** В работу вошли результаты обследования 56 взрослых 19-55 лет и 57 детей 14-18 лет. Сравнение результатов исследований заболевших COVID-19 проводили с аналогичными данными у практически здоровых лиц соответствующих возрастных групп. Всем пациентам были проведены лабораторные исследования для определения следующих показателей: наличие РНК SARS-CoV-2, параметры общего анализа крови, основные субпопуляции лимфоцитов, уровень общих иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA), количество ЦИК, поглотительная и бактерицидная активность лейкоцитов. **Результаты.** Удельный вес позитивных находок при выявлении РНК SARS-CoV-2 в разных возрастных группах варьировал от 13,6 до 25,8%. Установлены общие и частные закономерности иммунного ответа у пациентов разных возрастных групп. Общими признаками были увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов и активированных Т-лимфоцитов. Отличия отмечены в уровне сывороточных иммуноглобулинов IgM и IgG, поглотительной активности нейтрофилов, количестве моноцитов, а также в уровне разных субпопуляций лимфоцитов. **Обсуждение.** У взрослых преимущественно выражены изменения со стороны адаптивного иммунного ответа, включая клеточное звено. У детей отмечены признаки неэффективности врожденных механизмов иммунных реакций. **Заключение.** Динамика количества обследованных и позитивных находок коррелирует с аналогичными цифрами по России и имеет двухволновый характер. Увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов и активированных Т-лимфоцитов характерно для всех заболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 независимо от возраста, что является признаком развития острого инфекционно-воспалительного процесса и недостаточно эффективной элиминации антигена (возбудителя).

Ключевые слова: иммунный ответ, взрослые, дети, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.

Для цитирования: Ковтун, О. П. Иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых / О. П. Ковтун, О. М. Оленькова, Я. Б. Бейкин // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 12-17. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17>.

@ Ковтун О.П., Оленькова О.М., Бейкин Я.Б., 2021

IMMUNE RESPONSE IN NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN CHILDREN AND ADULTS

Olga P. Kovtun¹, Olga M. Olenkova², Jakov B. Beikin³¹ Ural State Medical University, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Clinical and Diagnostic Center, Ekaterinburg, Russia³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia¹ usma@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>² oom@kdc-lab.ru³ inbox@kdc-lab.ru

Abstracts

Introduction. It is known that COVID-19 occurs more often in adult patients, especially if they have concomitant somatic diseases, children are at less risk of developing it. **The aim** of this work is to evaluate and compare immune response parameters in new coronavirus infection COVID-19 in children and adults. **Materials and methods.** The results of the examination of 56 adults 19-55 years old and 57 children 14-18 years old were included in the work. The examination results of COVID-19 patients were compared with similar data in practically healthy individuals of the corresponding age groups. All patients underwent laboratory tests to determine the following parameters: presence of SARS-CoV-2 RNA, general blood test parameters, major lymphocyte subpopulations, level of total immunoglobulins (IgM, IgG, IgA), number of CIC, absorbance and bactericidal activity of leukocytes. **Results.** The proportion of positive findings for SARS-CoV-2 RNA in different age groups ranged from 13.6% to 25.8%. General and specific patterns of immune response in patients of different age groups were established. Common features were an increase in the number of circulating immune complexes and activated T-lymphocytes. Differences were noted in the level of serum immunoglobulins IgM and IgG, neutrophil uptake activity, the number of monocytes, as well as in the level of different subpopulations of lymphocytes. **Discussion.** In adults, changes in the adaptive immune response, including the cellular level, are predominantly expressed. In children, there are signs of inefficiency of innate mechanisms of immune responses. **Conclusion.** The dynamics of the number of examined and positive findings correlate with similar figures in Russia and have a two-wave pattern. Increased number of circulating immune complexes and activated T-lymphocytes is typical for all patients with new coronavirus infection COVID-19 regardless of age, which is a sign of acute infection-inflammatory process development and insufficiently effective elimination of antigen (pathogen).

Keywords: Immune response, adults, children, innate immunity, adaptive immunity.

For citation: Kovtun, O. P. Immune response in new coronavirus infection COVID-19 in children and adults / O. P. Kovtun, O. M. Olenkova, J. B. Beikin // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 12-17. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17>.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 стремительно распространилась по всему миру. Одни люди переносят заболевание в легкой и бессимптомной форме, другие более тяжело, с угрозой для жизни. Преимущественно SARS-CoV-2 вызывает заболевание у взрослых, дети болеют реже и легче переносят данную инфекцию [1-4]. Иммунная реакция людей отличается у всех уже с первых минут / часов болезни. Она зависит от наследственных факторов, факторов окружающей среды, от наличия или отсутствия вредных привычек, коморбидных состояний и соматических заболеваний [5-10].

В настоящее время накоплен значительный материал и публикации на тему иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции [11-17]. Отечественные и зарубежные авторы подробно описывают реакцию иммунной системы на попадание SARS-CoV-2 в организм человека [18-25].

Патофизиология развития инфекции SARS-CoV-2 очень похожа на таковую при заражении SARS-CoV: агрессивная воспалительная реакция с вовлечением дыхательных путей [26]. Не вызывает сомнения, что тяжесть заболевания у пациентов обусловлена не только вирусной инфекцией,

но и реакцией организма хозяина. Корреляция степени тяжести с возрастом также, в целом, соответствует особенностям клинического течения SARS-CoV и MERS-CoV [27-29].

Инфекция SARS-CoV-2 и разрушение клеток легких запускают местный иммунный ответ с привлечением макрофагов и моноцитов, которые отвечают на инфекцию, высвобождают цитокины и инициируют первичные адаптивные иммунные ответы с участием Т- и В-лимфоцитов. В большинстве случаев врожденные иммунологические реакции способны привести к разрешению инфекции. Однако у некоторых пациентов возникает дисфункциональный иммунный ответ, который может вызвать тяжелую легочную или даже системную патологию [7, 19].

COVID-19 — болезнь, по мнению ряда авторов, ассоциированная с ранним функциональным истощением активности клеток врожденного (NK-клеток) и приобретенного (CD8+ — цитотоксических лимфоцитов) иммунитета [30]. Инфекция характеризуется наличием «цитокинового шторма», по аналогии с теми вариантами иммунного ответа, которые запускаются при некоторых ревматических болезнях (так называемый MAS-синдром активации макрофагов или secondary HLH — вторичный гемофагоцитарный лимфоги-

стиоцитоз), когда активируется системный воспалительный ответ, проявляющийся поражением многих органов и систем.

Цель исследования — выявить закономерности иммунного ответа и провести сравнительный анализ показателей при COVID-19 у детей и взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего за период с марта по декабрь 2020 года на базе ГАУЗ СО «КДЦ» на наличие РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки было обследовано 127 185 жителей г. Екатеринбурга. В работу вошли результаты исследований 214 человек. Из них основную группу наблюдения составили дети в возрасте от 8 до 18 лет (дети 8-14 лет — $n=25$, дети 15-18 лет — $n=32$) и взрослые пациенты 19-55 лет ($n=56$), которые были инфицированы SARS-CoV-2 и были больны COVID-19.

Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на обследование.

Критерии включения: наличие диагноза U 07.1 — Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован). Группы сравнения составили практически здоровые: дети 8-14 лет ($n=27$), дети 15-18 лет ($n=33$), взрослые 19-55 лет ($n=41$).

Выявление нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 осуществляли с использованием наборов реагентов «АмплиСен® Cov-Bat-Fl» (производство ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Выделение нуклеиновых кислот проводили на системе Thermo™KingFisher™Flex, амплификацию — на приборах RotorGenn 6000 (Corbett research).

Параметры общего анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе BC-5380 Mindray; основные субпопуляции лимфоцитов — методом проточной цитометрии на анализаторе FACS Canto II (Becton Dickinson); общие сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM и IgG — методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии на анализаторе AU-680; уровень циркулирующих иммунных комплексов — методом иммунопреципитации в растворе ПЭГ-6000; поглотительная и бактерицидная активность лейкоцитов оценивалась методом проточной цитометрии.

Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p<0,05$ и $p<0,02$. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 и онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru/>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании жителей г. Екатеринбурга на наличие РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки выявлено 22 094 положительные пробы, что составило 17,37% (рис. 1).

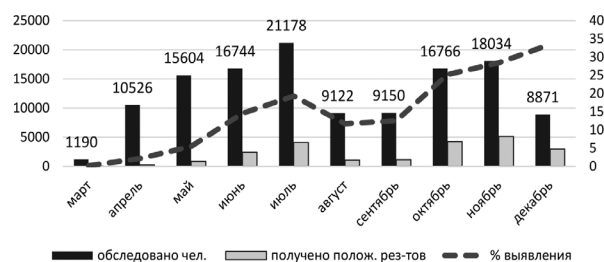


Рис. 1. Результаты обследования на наличие РНК SARS-CoV-2

Максимальное количество обследованных было в возрастной группе 28-65 лет. Удельный вес позитивных проб варьировал от 13,6 до 25,8% (рис. 2).

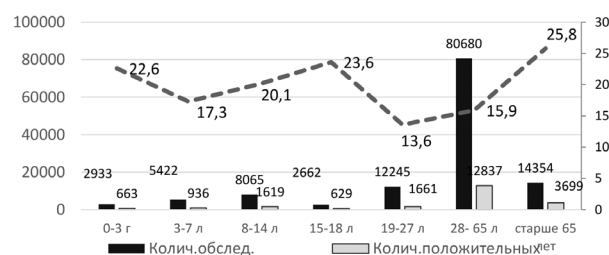


Рис. 2. Результаты обследования в разных возрастных группах

Установлено, что при незначительном количестве обследуемых детей (15,0% от всего числа обследованных), уровень положительных тестов был достаточно высок — от 17,3 до 23,6%.

Из всех обследованных нами были отобраны пациенты, которым на основании лабораторных исследований (ПЦР-анализ) и клинических симптомов был установлен диагноз COVID-19. Эти лица составили основную группу наблюдения, им были проведены дополнительные лабораторные исследования по определению иммунологических показателей (табл. 1).

Таблица 1

Показатели иммунограммы детей и взрослых ($M \pm m$)

Показатель	Дети (8-18 лет)		Взрослые (19-55 лет)	
	Основная группа ($n=57$)	Группа сравнения ($n=60$)	Основная группа ($n=56$)	Группа сравнения ($n=41$)
Лимфоциты (LYMF) $10^9/\text{л}$	$3,34 \pm 0,93$	$2,29 \pm 0,088$	$1,34 \pm 0,084^*$	$2,0 \pm 0,09$
Моноциты (MON) $10^9/\text{л}$	$0,36 \pm 0,02^{**}$	$0,42 \pm 0,023$	$0,73 \pm 0,16^{**}$	$0,4 \pm 0,024$
TNK(CD3+CD16+CD56+) $10^9/\text{л}$	$0,2 \pm 0,09$	$0,32 \pm 0,051$	$0,09 \pm 0,007^{**}$	$0,79 \pm 0,139$
В-лимфоциты (CD19+) $10^9/\text{л}$	$0,34 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,018$	$0,18 \pm 0,015$	$0,18 \pm 0,015$
Т-хелперы (CD3+CD4+) $10^9/\text{л}$	$0,98 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,043$	$0,61 \pm 0,053$	$0,88 \pm 0,040$
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+) $10^9/\text{л}$	$0,63 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,030$	$0,37 \pm 0,030^*$	$0,53 \pm 0,040$
NK-клетки (CD3-CD16+CD56+) $10^9/\text{л}$	$0,27 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,017$	$0,16 \pm 0,013^*$	$0,24 \pm 0,023$
Актив. Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+) $10^9/\text{л}$	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,02 \pm 0,004$	$0,12 \pm 0,012^*$	$0,04 \pm 0,004$
Т-лимфоциты (CD3+) $10^9/\text{л}$	$1,69 \pm 0,08$	$1,68 \pm 0,068$	$1,0 \pm 0,069^*$	$1,51 \pm 0,072$

IgA, мг/мл	1,66±0,08	1,71±0,112	2,61±0,13	2,33±0,177
IgG, мг/мл	10,72±0,26 *	12,02±0,27	11,97±0,614	12,75±0,54
IgM, мг/мл	1,15±0,05 *	1,66±0,09	1,5±0,139	1,59±0,119
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	35,86±1,5	38,19±1,59	37,01±1,83	32,47±1,75
НСТ-тест (спонтанный), %	4,6±0,61	6,2±1,050	5,96±0,9	5,45±0,766
НСТ-тест (стимулированный), %	10,21±1,41	10,48±1,459	10,84±1,049	10,55±1,317
Поглотительная активность моноцитов 10 ⁹ /л	0,32±0,02	0,34±0,02	0,44±0,063	0,31±0,018
Поглотительная активность нейтрофилов 10 ⁹ /л	2,5±0,23 *	3,38±0,145	5,94±1,282	3,45±0,154
ЦИК, ед.опт.	63,42±5,07 *	27,14±1,84	105±12,73 *	29,83±2,513

Примечание: * — $p < 0,02$, ** — $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения показателей иммунограммы у взрослых (19-55 лет) при COVID-19

В нашем исследовании было установлено, что у пациентов с диагнозом COVID-19 имеются следующие изменения показателей: снижение общего количества лимфоцитов, TNK-клеток (CD3+CD16+CD56+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), NK-клеток (CD3-CD16+CD56+), Т-лимфоцитов (CD3+). При этом наблюдается увеличение количества моноцитов, активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (рис. 3).

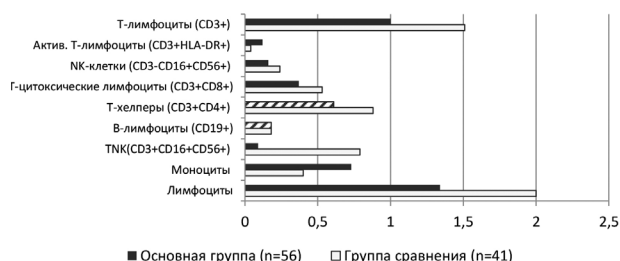


Рис. 3. Результаты иммунологического обследования взрослых (сплошная заливка — $p < 0,02$ или $p < 0,05$)

В настоящее время опубликовано большое количество научных исследований отечественных и зарубежных авторов, в которых описана аналогичная картина изменения иммунологических показателей, характеризующих развитие иммунного ответа при SARS-CoV-2-инфекции [19-22].

Снижение общего количества лимфоцитов в периферическом кровотоке, снижение абсолютного содержания определенных субпопуляций лимфоцитов является следствием как их перераспределения (миграция в очаги воспаления), так и гибели части лимфоцитов в результате индукции апоптоза; все это может способствовать недостаточной эффективности адаптивного иммунного ответа. В то же время наблюдается увеличение количества активированных Т-лимфоцитов и моноцитов (которые являются источником провоспалительных цитокинов) и увеличение ЦИК, что может быть связано либо с большим количеством антигенов и, соответственно, большим количеством антител, либо с недостаточностью механизмов их элиминации, что в общем может приводить к развитию гипервоспалительной реакции с повреждением тканей [31].

Изменения показателей иммунограммы у детей при COVID-19

У детей в возрасте от 8 до 18 лет ($n=57$), заболевших новой коронавирусной инфекцией, в первые дни болезни были выявлены следующие изменения: снижение абсолютного количества моноцитов ($p < 0,05$), общих иммуноглобулинов классов IgM и IgG ($p < 0,02$) и снижение поглотительной активности нейтрофилов ($p < 0,02$) (рис. 4).



Рис. 4. Результаты иммунологического обследования детей (сплошная заливка — $p < 0,02$ или $p < 0,05$)

При этом отмечено достоверное ($p < 0,02$) увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и ЦИК ($p < 0,02$). Таким образом, изменения, обнаруженные у детей, свидетельствуют о наличии недостаточности врожденного иммунитета, что подтверждается снижением количества моноцитов и поглотительной активности нейтрофилов. Этим можно объяснить и наличие высокого уровня ЦИК в крови заболевших детей, т.к. неэффективно происходит элиминация иммунных комплексов. В то же время снижение параметров адаптивного гуморального ответа может также быть следствием неэффективной индукции его системой врожденного иммунитета.

Изменения показателей иммунограммы у детей разных возрастных групп (8-14 и 15-18 лет) при COVID-19

Общими изменениями в обеих возрастных группах детей были снижение уровня IgG ($p < 0,02$), снижение поглотительной активности нейтрофилов ($p < 0,05$); увеличение количества активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и ЦИК ($p < 0,02$).

Выявлены также признаки, которые отличали иммунный ответ в каждой из возрастных групп, а именно, у детей 8-14 лет установлено снижение уровня моноцитов ($p < 0,02$), бактерицидной активности лейкоцитов, моноцитов ($p < 0,02$) и ней-

трофилов ($p < 0,05$), а также снижение показателя НСТ-спонтанный ($p < 0,05$). Эти изменения могут свидетельствовать о недостаточности механизмов врожденного иммунитета у детей.

Для иммунограммы детей 15-18 лет, как и для взрослых пациентов, было характерно достоверное ($p < 0,02$) снижение уровня ТНК-клеток ($CD3+CD16+CD56+$). Данный пул клеток обладает свойствами как Т-лимфоцитов, так и NK-клеток, являясь при этом клетками врожденного иммунитета.

При сравнении детей разных возрастов было показано, что в группе 8-14 лет были в большей степени выражены снижение показателей бактерицидной активности лейкоцитов и поглотительной активности моноцитов ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ результатов иммунологического обследования детей в возрасте от 8 до 18 лет ($n=57$) и взрослых (возраст 19-55 лет, $n=56$)

В обеих группах пациентов в первые дни болезни наблюдали увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов ($CD3+HLA-DR+$) ($p < 0,02$) и значительное увеличение количества ЦИК ($p < 0,02$) (рис. 5).

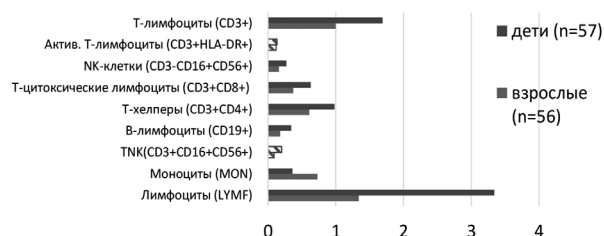


Рис. 5. Сравнение результатов иммунологического обследования взрослых и детей (сплошная заливка — $p < 0,02$ или $p < 0,05$)

Известно, что активированные Т-лимфоциты ($CD3+HLA-DR+$) являются маркером поздней активации. Как правило, они появляются после 3-го дня заболевания. Данный маркер свидетельствует о наличии очага антигенного раздражения, а его увеличение характерно для острого периода инфекционно-воспалительного заболевания. Группа ученых из Миланского университета в Италии (Camilla Tincati, E. Stefania Cannizzo и др., 2020) в своем исследовании показали, что для COVID-19-инфекции характерно увеличение данного показателя [32].

Циркулирующие иммунные комплексы присутствуют в организме всегда. Повышение их содержания связано как с попаданием в организм антигенов с развитием соответствующих иммуно-

логических реакций, так и с недостаточно эффективной их элиминацией.

Сравнительный анализ данных иммунограммы детей и взрослых также позволил выявить значимые различия в иммунном ответе при COVID-19. Показано, что у детей в отличие от взрослых пациентов значительно страдает функция врожденного иммунитета. Это утверждение подтверждено снижением таких показателей, как количество моноцитов и поглотительная активность нейтрофилов. Кроме того, сниженное количество общих иммуноглобулинов IgM и IgG может свидетельствовать о наличии недостаточности адаптивного иммунного ответа, в частности его гуморального звена. В свою очередь у взрослых отмечены значительное снижение содержания различных субпопуляций лимфоцитов, отвечающих за функцию клеточного звена адаптивного иммунного ответа, а именно, Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, а также NK-клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика количества обследованных и позитивных находок коррелирует с аналогичными цифрами по России и имеет двухволновый характер. Наибольший уровень заболевших и контактов отмечен в летние месяцы (июнь-июль) 2020 года и осенью — октябрь-ноябрь.

В исследовании показано, что у взрослых пациентов с COVID-19 выражены изменения со стороны клеточного звена адаптивного иммунного ответа, свидетельствующие о его низкой активности. Недостаточны процессы элиминации иммунных комплексов, уровень которых высок, что способствует развитию гипертонических реакций и свидетельствует о формировании иммунокомплексных механизмов заболевания.

У детей были выявлены изменения, указывающие на недостаточность врожденного иммунитета, а именно его фагоцитарного звена. Отмечен низкий уровень общих иммуноглобулинов, которые характеризуют активность гуморального ответа, что может быть либо причиной неэффективного их синтеза (возможно ввиду недостаточной их индукции системой врожденного иммунитета), либо связано с формированием большого количества циркулирующих иммунных комплексов.

Увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов и активированных Т-лимфоцитов характерно для всех заболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 независимо от возраста, что является признаком развития острого инфекционно-воспалительного процесса и недостаточно эффективной элиминации антигена (возбудителя).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. / Александрович Ю. С., Алексеева Е. И., Бакрадзе М. Д. и др. // Педиатрическая фармакология. – 2020; 17 (3): 187–212. doi: 10.15690/pf.v17i3.
2. Коронавирусная инфекция у детей / Зверева Н. Н., Сайфуллин, Ртищев А. Ю. и др. // Педиатрия. – 2020. – Т.99, № 2. – С.270–278.
3. Заплатников А. Л., Свищицкая В. И. COVID-19 и дети // РМЖ. 2020;1(*):1-3.
4. Фурман Е. Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети // Педиатрия им.Г.Н.Сперанского.-2020.-№ 99 (3).-С.245-251.
5. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Ястребова Е. Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – Т.12, № 1, -2020. – doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-2.
6. Мелехина Е. В., Горелов А. В., Музыка А. Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года // Вопросы практической педиатрии. -2020. -Т.15, № 2. — С.7-20.
7. Шамшаева О. В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2) // Детские инфекции. — 2020. -19(1). — С.5-6.

8. Lauren A.Callender, Michelle Curran, Stephanie M.Bates. The impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19. doi:10.3389/fimmu.2020.01991.
9. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей / Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова и др. // Вопросы современной педиатрии.— 2020.-№ 19 (2).-С. 123-131.
10. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и системы органов пищеварения / Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю. и др. – URL: <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008796>.
11. Патогенез COVID-19 / Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Кривуша Е. Л., Никулина А. А. – doi:10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
12. Baraniuk Chris. Does the Cold Protect You from COVID-19? / <https://www.the-scientist.com/news-opinion/does-the...>
13. Балахонов С.В., Дубровина В.И., Чеснокова М.В., Войткова В.В. и др. Изучение гуморального иммунного ответа при легкой и бессимптомной формах проявления COVID-19 // Acta biomedical scientifica. 2020; 5(5): 26-30.doi: 10.29413/ABS/2020-5.5.3
14. Смирнов В. С., Тотолян Арег А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. / Инфекция и иммунитет.2020. Т.10, № 2, С.259-268
15. Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н., Иванов Р. А. Биологическая терапия в эру COVID-19 / Вопросы современной педиатрии. 2020; 19(2): 116-122. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2104)
16. Пашенков М. В., Хайтов М. Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов /Иммунология.— 2020.-Т.41, № 1.— С.5-18.
17. Костинов М. П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии / Иммунология.-2020.-Т.41, № 1.-С.83-91.
18. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней // Педиатрия им.Г.Н.Сперанского. — 2020. -№ 99(6). — С.32-51.
19. Anna Julia Pietrobbon, Franciane Mouradian, Maria Notomi. Immunosenescence and inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-10 in Older People. doi:10.3389/fimmu.2020.579220.
20. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017; 39(5):529-39. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
21. Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Taeimah et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. doi: Front Immunol. 2020; 11: 1446 10.3389/fimmu.2020.01446
22. Pestka S. Kraus C., Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. Immunol.Rev.2004; 202: 8-32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x.
23. Skokri S., Mahmoudvand S., Taherkhani R., Farshadpour F. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus. J.Cell.Physiol. 2019; 234(3):2143-51.doi: 10.1002/jcp.27155.
24. Yuiun Tang, Jiajia Liu, Dingyi Zhang et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708. eCollection 2020.
25. Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания / Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020; 7 (3); С.47-53.
26. Wong C.K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin.Exp. Immunol.136.95-103 (2004). doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x
27. Chen.N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan. China: a descriptive study.Lancet. 395. 507-513 (2020). Published online January 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
28. Guan.W.J. et al. Clinical characteristic of coronavirus disease 2019 in China. N.Engl.J.Med. doi.org.10.10566/NEJMoa2002032 (2020).
29. Huang.C. et al. Clinical features pf patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395,497-506 (2020). Published online January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
30. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020 года) // Педиатрическая фармакология. — 2020. -Т.17, № 3, — С.164.
31. А. С.Симбирцев, А. А.Тотолян Коронавирусная инфекция COVID-19.Часть 6 Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции.— [Электронный ресурс] — Режим доступа: https://docviewer.yandex.ru/view/1130000015552880/?*=Vz0lI2BUgxoQIn (дата обращения:24.04.2020).
32. Tincati C, Cannizzo ES, Giacomelli M, Badolato R, d'Arminio Monforte A and Marchetti G (2020) Heightened Circulating Interferon-Inducible Chemokines, and Activated Pro-Cytolytic Th1-Cell Phenotype Features Covid-19 Aggravation in the Second Week of Illness. Front. Immunol. 11:580987. doi: 10.3389/fimmu.2020.580987

Сведения об авторах

О. П. Ковтун — доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
О. М. Оленькова — кандидат медицинских наук
Я. Б. Бейкин — доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

O. P. Kovtun — Doctor of Science (Medicine), Professor,
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences
O. M. Olenkova — MD
Ja. B. Beikin — Doctor of Science (Medicine), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 09.08.2021; одобрена после рецензирования 14.09.2021;
принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 09.08.2021; approved after reviewing 14.09.2021;
accepted for publication 24.09.2021.

ГИБРИДНЫЕ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ — МОДУЛЯТОРЫ АПОПТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ И МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ ЛИНИИ WISTAR

М.А. Додохова¹, И.М. Котиева², А.В. Сафроненко³, В.Г. Трепель⁴,
М.С. Алхусейн-Кулягинова⁵, Д.Б. Шпаковский⁶, Е.Р. Милаева⁷

^{1,2,3,5} ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

⁴ Филиал ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения
средств медицинского применения» Росздравнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

^{6,7} МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

¹ dodohova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>

² <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>

³ <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0933-6363>

⁵ <https://orcid.org/0000-0001-5123-5289>

⁶ <https://orcid.org/0000-0002-7824-3382>

⁷ <https://orcid.org/0000-0002-5489-3866>

Аннотация

Введение. Цель исследования — оценка влияния гибридных оловоорганических соединений бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me3) и ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me5) на уровень маркеров окислительного стресса и апоптотических процессов в митохондриях при остром и субхроническом внутрижелудочном введении крысам линии Wistar (самки) в максимально переносимой дозе. **Материалы и методы.** Объекты изучения — гибридные оловоорганические соединения, введение которых осуществляли в максимально переносимой дозе 2000 мг/кг (Me3) в группе I и 750 мг/кг (Me5) — в группе II при однократном и многократном внутрижелудочном введении. Исследование проведено на 60 крысах Wistar (самки) весом 190–210 г. В митохондриальных образцах печени с помощью тест-систем методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию цитохрома C (нг/г белка), каспазы-9 (нг/г белка), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) (нг/г белка), малонового диальдегида (МДА) (нМ/г белка); биохимическим методом — количество белка (мг/мл) биуретовым методом. **Результаты.** Me3 в обеих группах эксперимента проявил себя более выраженным антиоксидантом по сравнению с Me5, который не проявлял своих антиоксидантных свойств. У животных I группы не отмечалось статистически достоверных отличий уровня МДА и Цит С по отношению к контрольной группе, не выявлено повреждения митДНК, но на 17% увеличилась активность К9. При введении Me5 на 55,5% увеличилось значение показателя МДА, на 12,4% — 8-OHdG и на 66,2% — Цит С. В контрольной группе IV количество МДА как конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) увеличилось на 13,6%, в контрольной группе V — на 22,5%. При введении Me3 уровень Цит С был снижен на 23,5%, при введении Me5, наоборот, незначительно повышен. Активность К9 была снижена в обеих опытных группах на 9,6% и 17,3% соответственно. **Обсуждение.** Гибридные ООС, содержащие фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, обладают двойственной структурой. Оловосодержащий компонент является прооксидантным, а радикал пространственно затрудненного фенола, наоборот, антиоксидантным. Именно различное соотношение описанных фрагментов в молекулах исследуемых субстанций, на наш взгляд, привело к появлению разной степени влияния на метаболизм митохондрий. **Выводы.** К дальнейшему исследованию в качестве противоопухолевых лекарственных агентов рекомендованы обе субстанции, модулирующие изменение окислительного стресса и активности апоптотических процессов.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, острая токсичность, доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные препараты.

Для цитирования: Гибридные оловоорганические соединения — модуляторы апоптотических процессов в печени при однократном и многократном введении крысам линии Wistar / М. А. Додохова, И. М. Котиева, А. В. Сафроненко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 18-23. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021->

@ Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Трепель В.Г.,
Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., 2021

HYBRID ORGANOTIN COMPOUNDS — MODULATORS OF APOPTOTIC PROCESSES IN THE LIVER WHEN ADMINISTERED ONCE AND REPEATEDLY TO WISTAR RATS

M.A. Dodokhova¹, I.M. Kotieva², A.V. Safronenko³, V.G. Trepel⁴,
M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova⁵, D.B. Shpakovskiy⁶, E.R. Milaeva⁷

^{1,2,3,5} Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁴ Branch of Informational and methodological center of expertise, accounting and analysis of medical products circulation, Rostov-on-Don, Russian Federation

^{6,7} Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

¹ dodokhova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>

² <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>

³ <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0933-6363>

⁵ <https://orcid.org/0000-0001-5123-5289>

⁶ <https://orcid.org/0000-0002-7824-3382>

⁷ <https://orcid.org/0000-0002-5489-3866>

Abstracts

Introduction. The aim of the study was to evaluate the effect of hybrid organotin compounds bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethylol (Me3) and ((3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenylolol (Me5) on the level of markers of oxidative stress and apoptotic processes in the mitochondria during acute and subchronic intragastric administration to Wistar rats (females) in the maximum tolerated dose. **Materials and methods.** The objects of study were hybrid organotin compounds, the administration was carried out at the maximum tolerated dose of 2000 mg/kg (Me3) and 750 mg/kg (Me5) with a single and multiple intragastric administration. The study was conducted on 60 Wistar rats (females) weighing 190-210g. The concentration of cytochrome C (ng / g protein), caspase-9 (ng / g protein), 8-hydroxy-2' — deoxyguanosine (8-OHdG) (ng/g protein), malondialdehyde (MDA) (nM / g protein) was determined in mitochondrial liver samples using test systems by enzyme immunoassay; by the biochemical method the amount of protein (mg / ml) — by the biuretic method. **Results.** Me3 in both series of the experiment showed itself as a more pronounced antioxidant than Me5, which did not show its antioxidant properties. In group I animals, there were no statistically significant differences in the level of MDA and Cit C in relation to the control group, no mitDNA damage was detected, but K9 activity increased by 17%. With the introduction of Me5, the value of the MDA indicator increased by 55.5%, 8 — OHdG by 12.4% and Cit C by 66.2%. In group IV, the amount of MDA as the final product of lipid peroxidation (POL) increased by 13.6%, in group V by 22.5%. With the introduction of Me3, the level of Cit C was reduced by 23.5%, with the introduction of Me5, on the contrary, it was slightly increased. K9 activity was reduced in both experimental groups, by 9.6% and 17.3%, respectively. **Discussion.** Hybrid OOS containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol have a dual structure. The tin-containing component is prooxidant, and the radical of the spatially hindered phenol, on the contrary, is antioxidant. It is the different ratio of the described fragments in the molecules of the substances under study, in our opinion, that led to the appearance of different degrees of influence on the metabolism of mitochondria. **Conclusion.** Both substances that modulate changes in oxidative stress and the activity of apoptotic processes are recommended for further research as antitumor medicinal agents.

Keywords: organotin compounds, acute toxicity, preclinical studies, antitumor drugs.

For citation:

Hybrid organotin compounds — modulators of apoptotic processes in the liver when administered once and repeatedly to Wistar rats / M. A. Dodokhova, I. M. Kotieva, A. V. Safronenko [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 18-23. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная терапия остается одним из основных методов лечения злокачественных новообразований (ЗН) различной локализации. Спектр препаратов, применяемых в онкологии, чрезвычайно широк и включает в себя субстанции с различным механизмом действия. Их эффективность ограничена неспецифическим влиянием и развитием резистентности. Одной из важнейших задач мультидисциплинарных исследований является поиск и оценка эффективности новых противоопухолевых агентов [1]. В этой связи актуальными являются исследования оловоорганических соединений (ООС) с различными лигандными группировками в качестве кандидатов в лекарственные средства [2, 3]. Особый интерес представляют гибридные ООС, которые содержат в своем составе два фрагмента — биоцидный оловосодержащий и протекторный антиоксидантный [4-6]. Такая уникальная структура позволяет достичь оптимального соотношения «активность — неспецифическая токсичность» [7, 8]. Одним из наиболее полно описанных механизмов влияния органических производных олова (IV) на клеточный метаболизм является активация прооксидантного пути с повреждением биологических мембран, в том числе и митохондриальной [9]. ООС накапливаются в митохондриях, и именно с этим связана их повышенная цитотоксичность [10]. Митохондрии играют роль в поддержании энергетического баланса в клетке, про/антиоксидантного равновесия, а также запуске апоптоза [11]. Современные исследования выявили наличие митохондриальной дисфункции при различных видах опухолевой прогрессии. Степень выраженности и механизм нарушений был различным: генетические мутации митохондриальной ДНК, дефекты цепи переноса электронов, окислительный стресс [12, 13]. Гибридные ООС рассматриваются нами как перспективные противоопухолевые и антиметастатические агенты. Изучение влияния ООС, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, на метаболизм организма животного без опухолевого процесса расширит представление о механизме действия данного класса соединений, позволит предположить возможные побочные эффекты и специфичность воздействия при химиотерапевтическом введении.

Цель исследования — оценка влияния гибридных ООС бис (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me3) и ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me5), на уровень маркеров апоптотических процессов в митохондриях при однократном и многократном внутрижелудочном введении аутбредным крысам линии Wistar (самки) в максимально переносимой дозе.

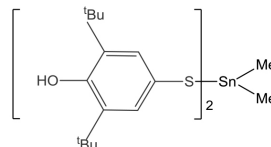
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования (рис. 1) явились два ООС: бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me3) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me5).

Соединения были синтезированы по известным методикам [14, 15]. В предварительном исследовании методами «фиксированной дозы» и «вверх и вниз» по протоколам OECD [16, 17] для каждого соединения были установлены показатели безопасности применения — средняя леталь-

ная доза, максимально переносимая доза, показатель токсичности. Для настоящего исследования была выбрана максимально переносимая доза (МПД, LD₀), поскольку она наиболее ярко отображает воздействие ксенобиотика на организм животного, но не сопровождается его гибелью в течение всего срока эксперимента.

Me3



Me5

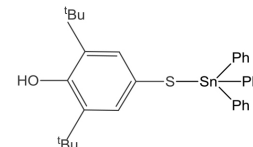


Рис. 1. Структурные формулы оловоорганических соединений Me3, Me5 (tBu — трет-бутил, Me — метил, Ph — фенил)

Данная работа проведена на 60 крысах Wistar (самки) с исходным весом 190–210 г. Лабораторные животные были получены из питомника НИЦ «Курчатовский институт» ПЛЖ «Рапполово». После срока изолирования (14 суток), необходимо для восстановления после транспортировки и привыкания к новым условиям содержания, животные были осмотрены на отсутствие внешних признаков заболеваний, стандартизированы по полу, возрасту и весу и рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел.

Все манипуляции и процедуры выполняли в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях» (ETS N 123 «European Convention for the protection of Vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes», NEQ).

На первом этапе экспериментальной работы Me3 и Me5 в дозах 2000 мг/кг (Группа I) и 750 мг/кг (Группа II) соответственно вводили однократно внутрижелудочно через зонд в виде взвеси, полученной путем суспензирования в 1% водном растворе желатина, объемом не более 2 мл. Животным из контрольной группы III был однократно введен 1% водный раствор желатина в аналогичных режимах и объемах. На втором этапе эксперимента было произведено многократное введение (1 раз в сутки, 14 суток) Me3 и Me5 в суммарной дозе 2000 мг/кг (Группа IV) и 750 мг/кг (Группа V). Животным из VI контрольной группы в течение 14 суток вводился 1% водный раствор желатина в аналогичных режимах и объемах. Число животных во всех группах было одинаковым, по 10 особей в каждой. Срок наблюдения за животными на всех этапах испытаний составлял 14 суток. Эвтаназия проведена декапитацией на гильотине. Патологоанатомическое вскрытие, а также извлечение печени проводили по известной методике [18].

Митохондрии выделяли по классической методике [19] после однократной промывки печени ледяным физиологическим раствором с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA. Применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера-Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-

HCL, 10мМ HEPES, pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 минут при скорости 1000 g и температуре 0–2°C, второе и третье центрифугирование осуществляется при 20000 g 20 минут при температуре 0–2°C. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т. п., центрифугируя в 23% градиенте Перколл. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколл, центрифугировали 15 минут при 21000 g, после этого наблюдалось разделение на три фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую промывку митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 минут при 15000 g и температуре 0–2°C. В митохондриальных образцах с помощью тест-систем методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Infinite F50 Tescan, Austria) определяли концентрации цитохрома С (нг/г белка) (Bioscience, Austria), каспазы-9 (нг/г белка) (Bioscience, Austria), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) (нг/г белка) (Enzo Life Sciences, Switzerland), малонового диальдегида (МДА) (нМ/г белка) (BlueGene Biotech, China); био-

химическим методом — количество белка (мг/мл) биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology INC, USA).

Результаты исследования выражались в виде средней величины показателя ± ошибка средней величины. Совокупность показателей в группе проверяли на нормальность распределения посредством теста Андерсона-Дарлингга. Различия показателей в опытной группе по отношению к контрольной оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при вероятности выше 95%.

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России (Протокол № 10/20 от 28.05.2020г).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальных исходов в течение 14 суток ни в одной группе зарегистрировано не было. После истечения срока наблюдения исследовано изменение уровней малонового диальдегида, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, цитохрома С и активности каспазы-9 в печени крыс линии Wistar (самки) (табл.).

Таблица
Изменение молекулярных маркеров апоптотических процессов и МДА при остром и субхроническом введении оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола

Группы животных	Малоновый диальдегид, нМ/г белка	8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, нг/г белка	Цитохром С, нг/г белка	Каспаза-9, нг/г белка
Однократное введение				
I	9,41±0,41	6,18±0,40 p≤0,05	2,11±0,23	0,39±0,40 p≤0,05
II	14,31±0,86 p≤0,05	12,26±0,98 p≤0,05	2,96±0,28 p≤0,05	0,37±0,15 p≤0,05
III	9,2±0,70	10,74±1,09	1,96±0,19	0,47±0,05
Многократное введение				
IV	11,22±0,79 p≤0,05	8,17±0,83 p≤0,05	2,47±0,25	0,47±0,06 p≤0,05
V	12,5±0,88 p≤0,05	14,37±1,06	2,69±0,24 p≤0,05	0,43±0,04 p≤0,05
VI	9,69±0,90	12,89±1,27	2,21±0,29	0,52±0,03

1 этап. Влияние Me3 и Me5 в МПД при однократном внутривенном введении

У животных I группы не отмечалось статистически достоверных отличий уровня МДА и Цит С по отношению к контрольной группе, не выявлено повреждения митДНК, но на 17% увеличилась активность К9. При введении Me5 на 55,5% увеличилось значение показателя МДА, на 12,4% — 8-OHdG и на 66,2% — Цит С. Значения исследуемых показателей в обеих опытных группах были достоверно (p≤0,05) отличны между собой.

II этап. Влияние Me3 и Me5 в МПД при четырехкратном внутривенном введении

При изменении режима введения на многократный тенденции к динамике маркеров апоптотических процессов полностью соответствовали предыдущему этапу исследования. В группе IV количество МДА как конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) увеличилось на 13,6%, в группе V — на 22,5%. При введении Me3 уровень Цит С был снижен на 23,5%, при введении Me5, наоборот, незначительно повышен. Актив-

ность К9 была снижена в обеих опытных группах на 9,6% и 17,3% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Митохондрии являются двумембранной органеллой клетки и выполняют множество функций: обеспечивают конечный этап катаболизма углеводов, белков и липидов, а также окислительно-восстановительного и про/антиоксидантный баланс, играют центральную роль в регуляции апоптоза [20-22]. В митохондриях активные формы кислорода (АФК) образуются в гидрофобной области внутренней мембраны, их количество многократно увеличивается при гипоксии. Кроме разобщения окислительного фосфорилирования, что неминуемо приведет к истощению пула макроэргических соединений, избыточное содержание АФК может инициировать перекисное окисление высокомолекулярных соединений как самой мембраны митохондрии, так и других органелл клетки [23, 24]. Увеличение АФК в конечном итоге приводит к нарушению проницаемости биологи-

ческой мембраны, появлению вторичных продуктов (малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и т. д.) и повреждению митохондриальной ДНК (8-OHdG). Изменение структуры ДНК запускает апоптотический каскад, центральным звеном в котором является каспаза-9. Высвобождение и активация ферментов каспаз происходит последовательно в результате протеолитического взаимодействия с тиол-дисульфидными группами. При нарушении целостности митохондриальной мембраны при запуске окислительного стресса Цит С выделяется в цитозоль клетки и служит дополнительным стимулирующим фактором апоптоза при взаимодействии с клеточным цитозольным белком (Araf-1), комплекс Цит С/Araf-1 / каспаза9 образуют апоптосому [25, 26].

Для оценки выраженности апоптотических процессов и уровня ПОЛ в клетке были выбраны показатели, наиболее полно описывающие данные взаимозависимые процессы: уровень малонового диальдегида (МДА), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG), цитохрома С (Цит С) и активности каспазы-9 (K9).

Гибридные ООС, содержащие фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, обладают двойственной структурой. Оловосодержащий компонент является проокислительным, а радикал пространственно затрудненного фенола, наоборот, антиоксидантным. Именно различное соотношение описанных фрагментов в молекулах исследуемых субстанций, на наш взгляд, привело к появлению разной степени влияния на метаболизм митохондрий.

Me5 при остром и субхроническом введении не проявлял своих антиоксидантных свойств. В опытных группах II и V мы наблюдали накопление конечного продукта ПОЛ и поврежденной митохондриальной ДНК с увеличением уровня Цит С. Значительное снижение активности K9 связано с дезактивацией активного центра фермента, содержащего цистеин. В предыдущих исследованиях более простых ООС нами было доказано необратимое связывание с SH группами различных белков. Предположительно данный механизм и объясняет снижение активности иницирующей K9.

Me3 в обеих сериях эксперимента проявил себя как более выраженный антиоксидант по сравнению с Me5. В группе I и IV отмечено снижение содержания 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина как одного из главных маркеров повреждения митохондриальной ДНК и МДА и конечного продукта ПОЛ, а также менее выраженная дезактивация каскадного механизма запуска апоптоза через K9 и относительная стабильность структуры мембраны митохондрии.

Увеличение уровня Цит С отмечено как для Me3, так и для Me5. Предположительно данное явление связано с изменением проницаемости мембраны митохондрий — образованием пор во внешней мембране и/или ее разрывом.

Большое количество современных исследований посвящено митохондриальной терапии злокачественных новообразований на различных моделях [27-29]. Известно, что атипичные клетки имеют особенности метаболизма глюкозы и марко-эргических соединений [30], а также про/антиоксидантного баланса, часто находятся в условиях гипоксии, которая облегчает рост, миграцию и инвазию в виде метастатических очагов, а также обеспечивает их резистентность к химиотерапии [31, 32]. В связи с этим очень перспективным направлением является изучение гибридных ООС как модуляторов окислительного стресса и апоптотических процессов на репрезентативных моделях опухолевого роста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании установлено, что бис (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилтиолат) диметилолова (Me3) в максимально переносимой дозе обладает более выраженными антиоксидантными свойствами при остром и субхроническом внутрижелудочном введении крысам линии Wistar. (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилтиолат) трифенилолова (Me5) обладает более сбалансированным соотношением про/антиоксидантного действия. К дальнейшему исследованию в качестве противоопухолевых лекарственных агентов рекомендованы обе субстанции, модулирующие изменение окислительного стресса и активности апоптотических процессов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Патент на изобретение RU 2694547 C1, 16.07.2019. Заявка № 2018105419 от 13.02.2018. Средство, обладающее избирательным действием на опухолевые клетки, активирующее их апоптоз и препятствующее формированию их резистентности / Полуконова Н. В., Наволокин Н. А., Мудрак Д. А. и др.
2. Механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений. / Милаева Е. Р., Додохова М. А., Шпаковский Д. Б., и др. // Биомедицина. 2021;17(2):88–99. DOI:10.33647/2074–5982–17–2–88–99.
3. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений in vivo / Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М. и др. // Биофармацевтический журнал. 2021. Т.13. № 3. С.11–15.
4. Some insight into the mode of cytotoxic action of organotin compounds with protective 2,6-di-tert-butylphenol fragments / Milaeva E. R., Shpakovsky D. B., Gracheva Y. A. et al. // J Organomet Chem. 2015;782:96-102. DOI:10.1016/j.jorganchem.2014.12.013.
5. Milaeva E. R., Tyurin V. Yu. Hybrid metal complexes with opposed biological modes of action — promising selective drug candidates. // Pure and Applied Chemistry. 2017;89(8):1065-1088. DOI:10.1515/pac-2016-1130.
6. Antioxidative vs cytotoxic activities of organotin complexes bearing 2,6-di-tert-butylphenol moieties / Antonenko T. A., Shpakovsky D. B., Vorobyov M. A. et al. // Appl Organomet Chem. 2018;32(7):e4381. DOI:10.1002/aoc.4381.
7. Оценка безопасности применения оловоорганических соединений как перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства / Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М. и др. // Евразийский онкологический журнал. 2021. Т. 9. № S1. С. 525–526.
8. Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола / Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М. и др. // Уральский медицинский журнал. 2021. 20(3): С. ##-##. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-XX-XX
9. Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review / Milaeva E. R., Shpakovsky D. B., Gracheva Yu A. et al. // Pure and Applied Chemistry, 2020, Vol.92, № 8, P. 1201–1216.
10. Milaeva E., Shpakovsky D., Gracheva Yu., Antonenko T., Kharitonashvili E. Organic and organometallic derivatives of α -tocopherol mimetics as promising candidates for selective anticancer agents. // В сборнике EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, Люблина, 2018, с. 119.

11. Захаров И. И., Савицкая М. А., Онищенко Г. Е. Проблема обратимости апоптотических процессов. // Биохимия. 2020. Т. 85. № 10. С. 1344–1360.
12. Luo Y, Ma J, Lu W. The Significance of Mitochondrial Dysfunction in Cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(16):5598. DOI:10.3390/ijms21165598
13. Вострикова С. М., Гринев А. Б., Гогвадзе В. Г. Активные формы кислорода и антиоксиданты в канцерогенезе и терапии опухолей. // Биохимия. 2020. Т. 85. № 10. С. 1474–1488.
14. Synthesis and antioxidant activity of new organotin compounds excites the 2,6-di-tert-butylphenol fragment / Mukhatova E. M., Osipova V. P., Kolyada M. N. et al. // Doklady Akademii nauk. 2013;451(1):46-49 (In Russ). doi:10.7868/S0869565213190134.
15. Synthesis, antiradical activity and in vitro cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-tert-butyl-4-mercaptophenol / Shpakovsky D. B., Banti C. N., Mukhatova E. M. et al. // Dalton Trans. 2014;43(18):6880-6890. doi: 10.1039/C3DT53469C.
16. OECD Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity –Fixed Dose Procedure No. 420. OECD Publishing, Paris, 2001.
17. OECD, Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, 2008. DOI:10.1787/9789264071049-en.
18. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы) / Коптяева К. Е., Мужикян А. А., Гушин Я. А. и др. // Лабораторные животные для научных исследований. 2018;(2):71–92. DOI:10.29296/2618723X-2018-02-08
19. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. // Сибирский медицинский журнал — 2011. — Т. 26, № 1–1. — С. 22–28.
20. Шлапакова Т. И., Костин Р. К., Тягунова Е. Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. // Биоорганическая химия. 2020. Т. 46. № 5. С. 466–485.
21. Лысенко В. И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований) // Медицина неотложных состояний. 2020. Т. 16. № 1. С. 24–35.
22. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии / Дятлова А. С., Дудков А. В., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. // Успехи современной биологии. 2018. Том. 138. № 2. С. 126–137.
23. Изменения активности НАДН оксидазы и выхода цитохрома из внутренней мембраны митохондрий при автоокислении и перекисном окислении липидов при ишемии / Ахмедова С. Э. К., Джаббаров Г. М. К., Мирзакулов С. О. и др. // Universum: химия и биология. 2020. № 11-1 (77). С. 24–28.
24. Васильева И. Н., Беспалов В. Г. Доклиническое и клиническое изучение внеклеточной ДНК при онкологических и других заболеваниях, связанных с нарушением апоптоза. // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 3. С. 435–439
25. Влияния окисленной внеклеточной днк на повреждение днк и активацию транскрипции генов, регулирующих репарацию ДНК и апоптоз в клетках линии астроцитомы человека / Назаретян А. Ш., Малиновская Е. М., Филев А. Д., и др. // Медицинская генетика. 2020. Т. 19. № 6 (215). С. 96–99.
26. Каспаза-2 — онкосупрессор и регулятор метаболизма: что день грядущий нам готовит? / Егоршина А. Ю., Зама-раев А. В., Лаврик И. Н., и др. // Молекулярная биология. 2018. Т. 52. № 5. С. 750–763.
27. Mitochondrial Dysfunction at the Center of Cancer Therapy Hsin Yao Chiu, Emmy Xue Yun Tay, Derrick Sek Tong Ong, and Reshma Taneja. // Antioxidants & Redox Signaling. Feb 2020.309-330.http://doi.org/10.1089/ars.2019.7898.
28. Процесс апоптоза опухолевых клеток при воздействии оксидантов / Дятлова А. С., Новикова Н. С., Деревцова К. З., Корнева Е. А. // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23. № 3. С. 421–438.
29. Влияние варианта развития меланомы B16/f10 на содержание цитохрома с в митохондриях различных органов самок мышей / Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Черярина Н. Д. и др. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2020. Т. 27. № 4. С. 46–52.
30. Марусова Т. А., Игotti М. В. Метаболизм глюкозы раковых клеток как мишень в противоопухолевой терапии. // Цитология. 2020. Т. 62. № 11. С. 773–781.
31. Калинина Е. В., Гаврилюк Л. А. Синтез глутатиона в опухолевых клетках. // Биохимия. 2020. Т. 85. № 8. С. 1051–1065.
32. Oxidative stress is tightly regulated by cytochrome c phosphorylation and respirasome factors in mitochondria / Guerra-Castellano A., Díaz-Quintana A., Pérez-Mejías G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2018. — Vol. 115, № 31. — P. 7955–7960. DOI:10.1073/pnas.1806833115.

Сведения об авторах

Маргарита Авдеевна Додохова — кандидат медицинских наук, доцент
 Инга Мовлиевна Котиева — доктор медицинских наук, профессор
 Андрей Владимирович Сафроненко — доктор медицинских наук, профессор
 Варта Григорьевич Трпель — кандидат медицинских наук
 Маргарита Стефановна Алхусейн-Кулягинова
 Дмитрий Борисович Шпаковский — кандидат химических наук
 Елена Рудольфовна Милаева — доктор химических наук, профессор

Information about the authors

Margarita A. Dodokhova — MD, Associate Professor
 Inga M. Kotieva — Doctor of Science (Medicine), Professor
 Andrej V. Safronenko — Doctor of Science (Medicine), Professor
 Vartan G. Trepel — MD
 Margarita S. Alkhuseyn-Kulyaginova
 Dmitriy B. Shpakovskiy — PhD in Chemistry
 Elena R. Milaeva — Doctor of Science (Chemistry), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 12.07.2021; одобрена после рецензирования 05.08.2021; принята к публикации 24.09.2021.
 The article was submitted 12.07.2021; approved after reviewing 05.08.2021; accepted for publication 24.09.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 24-30.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 24-30

Научная статья
УДК: 618.146-007.17:616-006.52
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30

ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА КАК ФАКТОР ПЕРСИСТЕНЦИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ I СТЕПЕНИ

Ольга Павловна Виноградова¹, Наталья Анатольевна Андреева²,
Ольга Викторовна Епифанова¹

^{1,3} ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

² Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева,
Саранск, Россия

¹ o_vinogradova69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>

² andreeva_77@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2207-7039>

³ epifanova.vrt@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>

Аннотация

Введение. Вирусная антигенная нагрузка способна оказывать влияние на характер инфекционного ответа, приводящего к элиминации вируса либо к хронизации процесса, а в некоторых случаях — прогрессирующему течению заболевания. **Цель исследования** — изучение взаимосвязи типов вирусной нагрузки вируса папилломы человека с возрастом пациентки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки I степени. **Материалы и методы.** Обследованы 86 пациенток с вирусом папилломы-индуцированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени по результату жидкостной онкоцитологии. Проанализирована частота встречаемости генотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у данной группы женщин с учетом вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Проведены исследования взаимосвязи вирусной нагрузки вируса папилломы человека и возраста пациентки с дальнейшим прогнозированием регресса или прогрессирования патологии шейки матки. **Результаты.** В ходе проведенного исследования было установлено, что у пациенток до 30 лет с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени, ассоциированной папилломавирусной инфекцией, отмечается снижение вирусной нагрузки спустя 12 месяцев наблюдения в 30,2%, у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени более старшего возраста — в 9,3%. **Дискуссия.** Тактика ведения цервикальных интраэпителиальных неоплазий I степени, ассоциированных папилломавирусной инфекцией, зависит в большей мере от возраста пациенток, а также от степени вирусной нагрузки. У молодых пациенток, имеющих ближайшие репродуктивные планы, возможна выжидательная тактика с динамическим наблюдением в течение 12 месяцев без применения медикаментозной терапии ввиду вероятной спонтанной элиминации вируса папилломы человека в течение года. Результаты исследования свидетельствуют о более высокой частоте элиминации вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях I степени у женщин до 30 лет. **Заключение.** При цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени у женщин до 40 лет наиболее часто отмечается инфицированность несколькими типами вируса папилломы человека (16, 18, 31, 51) с клинически значимой вирусной нагрузкой (более $4,69 \pm 0,07 \lg$ ВПЧ на 100 тыс. клеток). В группе старшего репродуктивного возраста (40-49 лет) ВПЧ ВКР встречается реже в 6,90%. При этом главенствующая роль принадлежит 16 типу, получившему распространение в 69,7% случаев.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, цервикальная слизь, вирусная нагрузка.

Для цитирования: Виноградова, О. П. Вирусная нагрузка как фактор персистенции папилломавирусной инфекции при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях I степени / О. П. Виноградова, Н. А. Андреева, О. В. Епифанова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 24-30. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30>.

@ Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В., 2021

VIRAL LOAD AS A FACTOR OF PERSISTENCE OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADE I

Olga P. Vinogradova¹, Natalya A. Andreeva², Olga V. Epifanova³

^{1,3} Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

² National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

¹ o_vinogradova69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>

² andreeva_77@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2207-7039>

³ epifanova.vrt@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>

Abstracts

Introduction. The viral antigenic load can influence the nature of the infectious response, leading to elimination of the virus or to chronicity of the process, and in some cases to the progressive course of the disease. The aim of the study was to investigate the relationship between the types of viral load of human papillomavirus and the age of a patient with cervical intraepithelial neoplasia grade I. **Material and methods.** 86 patients with cervical papillomavirus-induced cervical intraepithelial neoplasia grade I by liquid oncocytology were examined. The frequency of human papillomavirus genotypes of high carcinogenic risk in this group of women was analyzed taking into account the viral load by polymerase chain reaction with real-time hybridization-fluorescence detection. The correlation between the viral load of the human papillomavirus and the age of the patient with further prediction of the regression or progression of cervical pathology was studied. **Results.** This study found that female patients under 30 years of age with cervical intraepithelial neoplasia grade I associated with papillomavirus infection showed a decrease in viral load after 12 months of follow-up in 30.2%, and in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade I of older age — in 9.3%. **Discussion.** The management tactics for grade I cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection depends largely on the age of the patients and the degree of viral load. In young patients with immediate reproductive plans, a wait-and-see approach with dynamic observation for 12 months without drug therapy is possible in view of the probable spontaneous elimination of the human papillomavirus within a year. The results of the study suggest a higher rate of human papillomavirus elimination in cervical intraepithelial neoplasia grade I in women under 30 years of age. **Conclusion.** In cervical intraepithelial neoplasia of degree I in women under 40, infection with several types of the human papilloma virus (16, 18, 31, 51) with a clinically significant viral load (over 4.69±0.07 HPV per 100,000 cells) was found most frequently. In the group of the older reproductive age (40-49 years old), HPV HCC is less frequent in 6.90%. And the predominant role belongs to type 16, which was spread in 69.7% of cases.

Keywords: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical mucus, viral load.

For citation:

Vinogradova, O. P. Viral load as a factor of persistence of papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia grade I / O. P. Vinogradova, N. A. Andreeva, O. V. Epifanova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 24-30. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30>.

ВВЕДЕНИЕ

Ежедневно в практической работе врача акушера-гинеколога приходится сталкиваться с патологиями шейки матки, а именно с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН, CIN — cervical intraepithelial neoplasia), этиологическим фундаментом которых является папилломавирусная инфекция (ПВИ).

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, или плоскоклеточное интраэпителиальное повреждение, является самой частой морфологической формой предрака и занимает промежуточное положение между нормальным эпителием шейки матки и раком in situ. Это группа заболеваний представляет предраковое состояние, предшествующее развитию инвазивного рака шейки матки (РШМ). При цервикальной интраэпителиальной неоплазии наблюдается нарушение созревания и дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия [1, 2].

По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предложенной в 1982 году, выделяют три степени CIN:

CIN I. Представляет собой легкую степень поражения, которая характеризуется нарушением дифференцировки многослойного плоского эпителия с умеренной пролиферацией клеток базального слоя. Цитологически присутствуют дискариоз а также умеренный койлоцитоз. При этом поражение затрагивает обычно не более трети толщи эпителия от базального слоя. Ввиду глубины поражения не всегда можно с точностью найти измененные клетки. Именно поэтому информативность цитологического исследования при данной форме не всегда отражает истинную картину и составляет не более 60-70%.

CIN II. Является умеренной степенью интраэпителиального поражения, захватывающего половину слоя эпителиального пласта, начиная от базальной мембраны.

CIN III. Относится к выраженной или тяжелой степени поражения. Эта степень занимает более 50% глубины эпителия и гистологически характеризуется выраженными изменениями клеток. Имеются патологические митозы, нарушение соотношения расположения элементов в клетках, гигантские гиперхромные ядра [3, 4].

Любой случай инвазивного рака есть результат упущенных возможностей диагностики и лечения CIN [5]. Развитие инвазивного рака занимает обычно 10-20 лет. В связи с этим можно говорить о том, что РШМ является потенциально предотвратимым заболеванием при выявлении на стадии доброкачественных и предраковых состояний шейки матки.

Широкое распространение РШМ отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 78% наблюдений. По оценкам ВОЗ, более 85% от более чем 311 000 ежегодных случаев смерти от рака шейки матки происходят в странах с низким и средним уровнем дохода.

Заболеваемость населения территорий России РШМ стремительно растет. Абсолютное число вновь зарегистрированных случаев РШМ по Российской Федерации за 2019 составило 17 503. Причем наибольшее количество случаев, рассчитанное на 100 тыс. населения, выявлено в Дальневосточном федеральном округе (грубый показатель составил 31,33). Среднегодовой темп прироста — 1,98%, прирост в целом составил 22,26% [6, 7].

Число женщин, больных раком шейки матки, стремительно растет, причем зачастую это сексуально активная часть мирового населения с пиком в возрастной категории от 16 до 25 лет, то есть это те пациентки, кто еще, возможно, не выполнил свою репродуктивную функцию. Также растет число погибших, сейчас это основная причина смерти среди всех онкологических пациентов в возрасте 25–40 лет.

Ввиду того, что длительная персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) создает условия для неогенеза, детальное его изучение не только не теряет своей актуальности, но и имеет огромную медицинскую и социальную значимость. Это заставляет искать новые пути решения проблемы профилактики, диагностики и лечения ассоциированных с ВПЧ заболеваний [8]. Вирус папилломы человека является самой распространенной инфекцией среди всех инфекций, передающихся половым путем. Существуют разноречивые данные относительно распространенности различных типов ВПЧ по регионам и их связи с развитием предраковых заболеваний шейки матки.

На основании метаанализа по частоте встречаемости различных типов ВПЧ в генезе рака все они разделены на группы по степени канцерогенного риска. Так, в группу высокого канцерогенного риска относят типы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59. Типы 6, 11, 42, 43, 44 составляют группу низкого канцерогенного риска. Типы ВПЧ 26, 30, 34, 53, 66, 67, 70 занимают промежуточное положение и являются, вероятно, канцерогенными [9, 10, 11].

ВПЧ инфицированы, по разным источникам, от 50 до 80% населения, однако у 70-80% из них вирус элиминируется через 12-24 месяцев от момента заражения, чаще в молодом возрасте [12]. Согласно литературным данным, инфицирование ВПЧ является недостаточным условием для возникновения рака шейки матки (РШМ), и главным фактором риска выступает именно персистенция онкогенных типов ВПЧ [13, 14, 15].

Вирусная антигенная нагрузка способна оказывать влияние на характер инфекционного ответа, приводящего к элиминации вируса, либо к хронизации процесса, а в некоторых случаях и прогрессирующему течению заболевания [16, 17].

В связи с чем представляется большой интерес к изучению взаимосвязи типа ВПЧ, вирусной нагрузки со степенью CIN, а также возрастом пациентки.

Согласно клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» от 2020 г., рекомендуется динамическое наблюдение с использованием цитологического исследования микрореферата шейки матки один раз в шесть месяцев в течение 18-24 месяцев при LSIL (с целью раннего выявления прогрессирования).

У молодых и/или планирующих беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL (признаки ВПЧ инфекции, койлоцитоз, CIN I) предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18-24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в шесть месяцев и ВПЧ тестирования один раз в 12 месяцев.

Хирургическое лечение рекомендуется в случае отсутствия регрессии через 18-24 месяцев. Рекомендуется деструктивное или эксцизионное лечение (в зависимости от типа ЗТ) при сохранении поражений, соответствующих CIN I более 18-24 месяцев с целью профилактики прогрессирования [18, 19].

Цель исследования — изучение взаимосвязи типов вирусной нагрузки ВПЧ с возрастом пациентки при цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки I степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено обследование 272 женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки и наличием ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВКР), обратившихся в амбулаторно-поликлиническое учреждение к врачу акушеру-гинекологу как на профилактический прием, так и с предъявлением неспецифических жалоб. Возраст обследованных женщин варьировал от 19 до 49 лет.

Исследование является проспективным наблюдательным. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

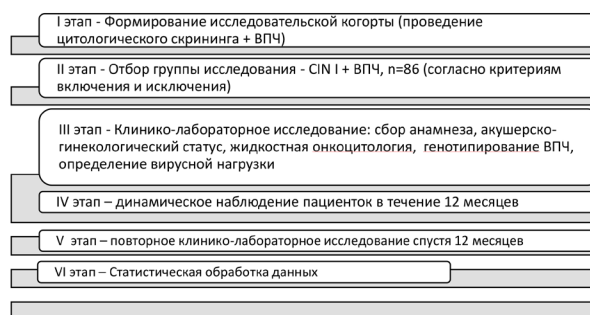


Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие репликации вирусов ВПЧ высокого риска в цервикальном канале, установленное методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- 2) CIN I;
- 3) адекватная контрацепция женщин детородного возраста;
- 4) письменное информированное добровольное согласие;
- 5) комплаентность пациенток.

Критерии исключения:

- 1) беременность, лактация;
- 2) женщины с CIN II, CIN III и раком in situ;
- 3) наличие декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования;
- 4) острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность;
- 5) женщины, получающие другую противовирусную и иммуномодулирующую терапию;
- 6) сопутствующие психические заболевания;
- 7) симптомы любого инфекционного заболевания;
- 8) наличие других инфекций, передающихся половым путем;
- 9) участие в любом другом клиническом испытании за последние 3 месяца.

Учитывались критерии выведения из исследования:

- 1) появление в процессе исследования критериев исключения;
- 2) индивидуальная непереносимость препарата в ходе исследования;
- 3) несоблюдение режима приема препарата;
- 4) решение забеременеть;
- 5) злоупотребление алкоголем или наркотическими средствами;
- 6) по усмотрению исследователя, если тот считает, что продолжение исследования наносит вред пациенту;
- 7) наличие медицинских показаний или возникновение нежелательных явлений, которые могут быть расценены как связанные с применением медикаментозного препарата;
- 8) решение пациента прекратить свое участие в исследовании.

Все пациентки, принявшие участие в исследовании, вначале были ознакомлены с используемыми методами обследования и подписали добровольное информированное согласие на проведение комплекса обследования. В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 г.), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 266 от 19.06.2003), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005). Оценка клинического состояния пациенток проводили на основе данных обследования согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012 № 572Н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Всем женщинам был проведен лабораторный скрининг на наличие ВПЧ высокого риска. Материал для исследования забирали путем соскоба эпителиальных клеток цервикального канала одноразовыми цитощеточками. Выделение ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска проводили методом ПЦР в режиме «реального времени» с помощью набора реагентов.

В качестве «золотого стандарта» диагностики интраэпителиальных неоплазий со слизистой цервикального канала и влагалищной части шейки матки и оценки результата в соответствии с классификацией Bethesda использовали метод жидкостной онкоцитологии [20, 21, 22].

Для цитологического исследования материал забирали из цервикального канала, переходной зоны и экзоцервикса с помощью одноразовой эндоцервикальной щеточки. Взятие материала осуществляли строго до проведения бимануального исследования. Перед проведением данных манипуляций шейку матки тщательно очищали от слизи. Это чрезвычайно важно, так как слизь в дальнейшем затрудняет интерпретацию результатов иммуноцитохимического окрашивания [23, 24, 25, 26]. Цитощетку аккуратно вводили в наружный зев шейки матки, направляя центральную ее часть по оси цервикального канала, поворачивали по часовой стрелке на 360°, производили 5 полных круговых вращений, три — по часовой стрелке и два — против часовой стрелки. Полученный материал погружали в контейнер с обогащенной средой (консервирующая жидкость), которая сохраняет свойства клеток при транспортировке. Головку щеточки не извлекали, поэтому весь собранный материал был доставлен в лабораторию и изучен.

Для дальнейшего этапа исследования нами была отобрана группа пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени, ассоциированной ВПЧ ВКР. В нее вошли 86 женщин. Эти женщины находились под динамическим наблюдением в течение 12 месяцев.

Им было проведено количественное определение ДНК ВПЧ ВР методом ПЦР в режиме реального времени у женщин с CIN I, ассоциированными с ПВИ.

Анализ данных осуществлялся автоматически в программном обеспечении используемого оборудования. Принципы, лежащие в основе автоматического анализа данных таковы, что сигнал в данной пробирке по данному каналу считается положительным, если соответствующая кривая накопления флуоресценции пересекает линию порога. Характеристикой данного сигнала является пороговый цикл, которому соответствует точка пересечения флуоресцентной кривой и линии порога. Именно значения пороговых циклов, а также их присутствие или отсутствие анализируются программой автоматического учета результатов «AmpliSens FRT HR HPV GenotypeQuantResults Matrix.xls». В соответствии с этими значениями автоматически проходило построение калибровочной прямой и расчет концентраций ДНК человека и ДНК ВПЧ. Конечный результат нормированной концентрации ДНК ВПЧ на количество клеток человека рассчитывали по формуле:

$$\text{Ig} \times 200000 = \text{Ig (ВПЧ на 100 тыс клеток)}$$

Результаты концентрации ДНК ВПЧ выражались в Ig (ВПЧ на 100 тыс. клеток) и оценивались следующим образом: менее 3 Ig — малозначимая, от 3 Ig до 5 Ig — клинически значимая и более 5 Ig — повышенная вирусная нагрузка (табл. 1).

Амплификацию и детекцию ВПЧ ВР с определением генотипа и вирусной нагрузки, а также анализ результатов проводили на приборе CFX96 (BioRad, США).

Через 12 месяцев динамического наблюдения пациентки были повторно исследованы на качественное и количественное наличие ВПЧ ВКР (генотипирование ВПЧ + вирусная нагрузка).

Корреляционный анализ осуществляли методом ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях различия, связи и зависимости считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1
Клинически значимая вирусная нагрузка
во взятых образцах

Результат Ig (копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток)	Трактовка
< 3	Клинически малозначимая
3-5	Клинически значимая. Нельзя исключить дисплазию, существует риск развития дисплазии.
> 5	Клинически значимая, повышенная. Высокая вероятность наличия дисплазии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно клиническим рекомендациям исследуемая группа пациенток с CIN I подлежала динамическому наблюдению в течение 12 месяцев. Возрастная градация исследованных женщин представлена на рис. 2.

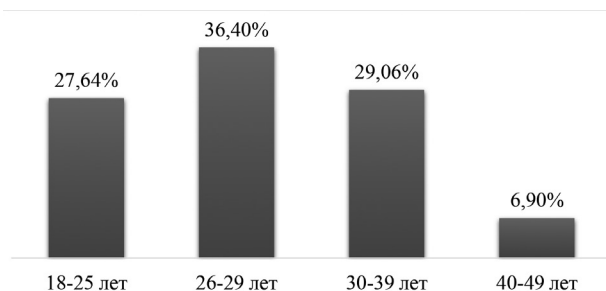


Рис. 2. Возраст обследованных женщин с CIN I, ассоциированных ВПЧ

У женщин старшего репродуктивного возраста частота инфицирования высокоонкогенными типами вируса имеет тенденцию к снижению; так, среди исследуемых с CIN I в возрасте 40-49 лет было инфицировано шесть женщин (6,90%).

Наиболее часто у женщин встречались типы 16, 18, 31 и 51. Лидирующим типом оставался 16. Причем у 69,7% (n=60) отмечали инфицированность сразу несколькими типами ВПЧ ВКР.

Спустя 12 месяцев динамического наблюдения этих женщин отмечали элиминацию ВПЧ типа 16 у трех (3,4%) женщин в возрасте от 18 до 25 лет, типа 18 — у двух (2,3%) женщин 19 и 23 лет, типа 31 — у семи (8,1%) женщин возрастной категории 26-29 лет. Полная элиминация ВПЧ ВКР 35 типа отмечается у двух (2,3%) женщин до 30 лет, и у одной (1,16%) пациентки 32 лет. У девяти (10,4%) пациенток отмечено исчезновение типа 51, у четырех (4,6%) пациенток — типа 45 (табл. 2).

Однако в группе исследуемых с CIN I у семи (8,1%) женщин были выявлены новые, ранее не присутствующие типы: 10 (у одной, 1,16%), 45 (у трех, 3,4%) и 51 (у трех, 3,4%). Возраст этих женщин был от 30 до 39 лет, они не состояли в браке и имели более одного полового партнера. Следует отметить, что полное исчезновение хотя бы одного из типов было зафиксировано у 37 пациенток (43,02%) после наблюдения.

Также был проведен корреляционный анализ с целью оценки взаимосвязи наличия выделенных типов при первичном обращении с результатом динамического наблюдения спустя 12 месяцев (балльной оценкой) (табл. 3).

Таблица 2
Распространенность типов ВПЧ у пациенток с CIN I

Типы		CIN I (n=86)	
		при первичном обращении	через 12 месяцев
10	абс.	0	1
	%	0,00%	1,16%
16	абс.	33	30
	%	38,37%	34,88%
18	абс.	23	21
	%	26,74%	24,42%
31	абс.	26	19
	%	30,23%	22,09%
33	абс.	11	10
	%	12,79%	11,63%
35	абс.	6	3
	%	6,98%	3,49%
39	абс.	9	6
	%	10,47%	6,98%
45	абс.	8	7
	%	9,30%	8,14%
51	абс.	21	15
	%	24,42%	17,44%
52	абс.	16	15
	%	18,60%	17,44%
56	абс.	10	10
	%	11,63%	11,63%
58	абс.	5	3
	%	5,81%	3,49%
59	абс.	9	5
	%	10,47%	5,81%
Отсут.	абс.	0	12
	%	0,00%	13,95%
Всего		177	157

Таблица 3
Корреляционный анализ взаимосвязи типов ВПЧ и CIN I

Типы		CIN I (n=86)
16	R Спирмена	-0,23*
	Уровень p	0,0333
18	R Спирмена	-0,09
	Уровень p	0,4276
31	R Спирмена	0,19**
	Уровень p	0,0809
51	R Спирмена	0,05
	Уровень p	0,6633
56	R Спирмена	0,03
	Уровень p	0,8042

Примечание: * — достоверное различие (корреляционный анализ Спирмена, $p < 0,05$), ** — присутствует тенденция к возникновению достоверной разницы.

Исследуя количественное определение ВПЧ (вирусная нагрузка), стоит отметить, что все женщины имели исходно клинически значимую концентрацию вируса (в среднем $4,69 \pm 0,07 \lg$ ВПЧ на 100 тыс. клеток) (табл. 4).

Таблица 4

Вирусная нагрузка ВПЧ ВКР
у исследуемых групп женщин

CIN I (n=86)	M±m	Me [25%;75%]	Min	Max
Вирусная нагрузка Ig ВПЧ на 10 *5 копии при первич- ном обращении	$4,69 \pm 0,07$	4,80 [4,20;5,20]	3,20	5,87
Вирусная нагрузка Ig ВПЧ на 10 *5 копии спустя 12 месяцев наблюдения	$3,78 \pm 0,17$	4,05 [3,50;4,80]	0,00	5,94

Спустя 12 месяцев вирусная нагрузка снизилась у 34 (39,5%) пациенток (30,2%, 26 женщин до 29 лет; 9,3%, 8 женщин от 30 до 49 лет). И только у 21 (61,7%) среди них, что составляет 24,4% от общего количества исследуемых с CIN I, по данным жидкостной онкоцитологии через 12 месяцев наблюдалась нормальная цитологическая картина, соответствующая по классификации Bethesda категории NILM.

ДИСКУССИЯ

На основании полученных результатов данного исследования можно предположить, что элиминация ВПЧ происходит чаще у женщин моложе 30 лет.

Стоит отметить, что инфицирование сразу несколькими типами ВПЧ, которые были диагностированы у большинства пациенток, возможно, усиливало негативное влияние на клетки цервикального эпителия в сочетании с высокой клинически значимой вирусной нагрузкой.

Так как некоторые авторы полагают, что цервикальная неоплазия легкой степени, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией, косвенно указывает на активность иммунной системы, то можно предположить, что у молодых женщин

процесс элиминации ВПЧ проходит быстрее, о чем свидетельствует динамическое снижение вирусной нагрузки и/или исчезновение вируса в группе динамического наблюдения пациенток до 30 лет через 12 месяцев.

Однако для более совершенного подхода к лечению цервикальных интраэпителиальных неоплазий, предшествующих раку шейки матки, опираясь на данные некоторых авторов [27, 28, 29, 30], необходимо дообследование пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией на иммунологические показатели цервикальной слизи (интерлейкины, каспазы, ИФН-гамма, фактор некроза опухоли) с целью определения активности иммунной системы и коррекцией дальнейшей тактики ведения.

Тактика ведения CIN I, ассоциированных папилломавирусной инфекцией, зависит в большей мере от возраста пациенток, а также степени вирусной нагрузки. У молодых пациенток, имеющих в ближайшем будущем репродуктивные планы, возможна выжидательная тактика с динамическим наблюдением их в течение 12 месяцев без применения медикаментозной терапии ввиду вероятной спонтанной элиминации ВПЧ в течение года. Для пациенток старшей репродуктивной группы, в особенности инфицированных сразу несколькими типами ВПЧ с клинически значимой вирусной нагрузкой, применима более активная лечебная тактика, сводящаяся к противовирусной и иммуномодулирующей терапии ввиду возможно слабого иммунного ответа с целью предотвращения прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени у женщин до 40 лет наиболее часто отмечается инфицированность несколькими типами вируса папилломы человека (16,18, 31, 51) с клинически значимой вирусной нагрузкой (более $4,69 \pm 0,07 \lg$ ВПЧ на 100 тыс. клеток). В группе старшего репродуктивного возраста (40-49 лет) ВПЧ ВКР встречается реже в 6,90%. Причем главенствующая роль принадлежит 16 типу, получившему распространение в 69,7% случаев.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bruni, L. ICO Information Centre on HPV and Cancer. Human papillomavirus and related diseases in the world / L. Bruni, // Summary Report. – 2016.
2. Kang, W. Is human papillomavirus genotype important in predicting disease progression in women with biopsy-proven negative or CIN1 of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) cytology? / W. Kang, U. Ju, S. Kim // Gynecol. Oncol. – 2018. – Т. 148, № 2. – С. 305-310.
3. Kim, Y.S. Clinical progress of human papillomavirus genotypes and their persistence in subjects with atypical squamous cells of undetermined significance cytology: Statistical and latent Dirichlet allocation analysis / Y. Kim [и др.] // Exp. Ther. Med. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 3032-3038.
4. Lorenzi, A. Human papillomavirus (HPV) screening and cervical cancer burden. A Brazilian perspective / A. Lorenzi, K. Syrjänen, A. Longatto-Filho // Virol. – 2015.
5. Национальное руководство по гинекологии / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 989 с. / Г. М. Савельева [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
6. Виноградова, О. П. Сравнительный анализ и частота встречаемости серотипов папилломавирусной инфекции в Республике Мордовия у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. / О. П. Виноградова, О. В. Епифанова, Н. А. Андреева // Лечащий Врач. – 2018. – № 9. – С. 86-87.
7. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор) / О. С. Абрамовских [и др.] // Гинекология. – 2016. – № 2. – С. 34-39.
8. Ершов, В. А. Неоплазии эпителия шейки матки / В. А. Ершов. – Санкт-Петербург : Человек, 2016. – 200 с.
9. Рак шейки матки в России. Пути профилактики / Ю. Г. Паяниди [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2015. – Т. 26, № 2. – С. 33-42.
10. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией [Электронный ресурс] / О. В. Бурменская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 92-98. – Режим доступа: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.92-98>.
11. Ведение пациенток с легкой цервикальной дисплазией. Возможности аргонплазменной абляции / С.И. Роговская [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. – № 8 – С. 11-15.
12. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (Заболеваемость и смертность) // под редакцией А.Д.

Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва, 2020 год

13. Минкина, Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного пап-теста к компьютерным технологиям / Г.Н. Минкина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С.56-64.
14. Влияние различных факторов на возникновение заболеваний шейки матки у пациенток репродуктивного возраста / И.А. Данькина [и др.] // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф. – Гродно – 2017. – С. 250–254.
15. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. – Москва : ГЭОТАР-Медиа – 2016. – С.384.
16. Виноградова, О.П. Патогенетические аспекты изменения апоптотической программы при ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки. / О.П. Виноградова, О.И. Артемова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 15 – С.100-106.
17. Полонская, Н.Ю. Цитологическое исследование цервикальных мазков. Пап-тест. / Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С.168.
18. Schmidt, D. Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cyological correlation and use / D. Schmidt // Pathologie. – 2016. – Sep. 15.
19. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» – Москва, 2020.
20. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: анализ профиля мРНК в практике жидкостной цитологии / Н.В. Мельникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 95–100.
21. Шабалова, И.П. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки / под ред. И.П. Шабаловой, К.Т. Касоян. – Москва: Триада, 2015. – 316 с.
22. Титмуш, Э. Шейка матки. Цитологический атлас / Э. Титмуш, К. Адамс ; пер. с англ. Н.И. Кондрикова. – Москва : Практическая медицина, 2009.
23. Progression of naive intraepithelial neoplasia genome to aggressive squamous cell carcinoma genome of uterine cervix / S.H. Jung, Y.J. Choi, M.S. Kim [et al.] // Oncotarget. – 2015. – № 6 (6). – С. 4385–4393.
24. О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака»: письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. № 15-4/10/2-7676. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71716538/> (дата обращения: 26.07.2019).
25. HPV Infection and Prognostic Factors of Tongue Squamous Cell Carcinoma in Different Ethnic Groups from Geographically Closed Cohort in Xinjiang, China / H. Zhang [et al.] // Biochem Res. Int. – 2016. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/aig.2016.7498706>.
26. Human papillomavirus genotypes associated with cervical precancerous lesions and cancer in the highest area of cervical cancer mortality, Longnan, China / J. Zhao [et al.] // Infect. Agent. Cancer. – 2017. – № 12. – С. 8.
27. Proteomic identification of potential biomarkers for cervicalsquamous cell carcinoma and human papillomavirus infection / S. Qing, [et al.] // Tumour Biol. – 2017. – Apr. – № 39 (4).
28. Shahida, S.M, Prevalence of Cervical Intraepithelial Neoplasia in four Upazila of Dhaka Division. S.M Shahida [et al.] // Mymensingh Med J. – 2019 – № 28(3) – С. 655-661.
29. Rees, C.P. Will HPV vaccination prevent cervical cancer? / C.P. Rees, P. Brhlikova, A.M. Pollock // J R Soc Med. – 2020 – № 113(2) – С.64-78.
30. Study on the correlation between hTREC and HPV load and cervical CINI/II/III lesions and cervical cancer. / H. He [et al.] // J Clin Lab Anal. – 2020. – № 34(7).

Сведения об авторах

О. П. Виноградова — доктор медицинских наук, профессор
Н. А. Андреева — кандидат медицинских наук
О. В. Епифанова

Information about the authors

O. P. Vinogradova — Doctor of Science (Medicine), Professor
N. A. Andreeva — MD
O. V. Epifanova

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 06.05.2021; одобрена после рецензирования 20.07.2021; принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 06.05.2021; approved after reviewing 20.07.2021; accepted for publication 24.09.2021.

Научная статья

УДК: 618.14:618.146-006.442-089

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-31-37

**ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ ПРИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ:
ОЦЕНКА ФОРМИРОВАНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ КИСТ И ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА УДАЛЕННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**В.В. Саевец¹, Ю.А. Семенов², А.А. Мухин³, А.В. Таратонов⁴, М.Н. Ивахно⁵, А.В. Шмидт⁶^{1,3,4,5,6} ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
Челябинск, Россия^{1,2,6} ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, Россия² Министерство здравоохранения Челябинской области, Челябинск, Россия¹ lalili2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>² u-sirius@mail.ru³ pobokon@mail.ru⁴ lex7402@yandex.ru⁵ ivakhnomn@mail.ru⁶ smidt_av@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9642-2053>**Аннотация**

Введение. Лимфаденэктомия в онкогинекологии позволяет выполнить адекватное хирургическое стадирование, определить необходимость адъювантной терапии и снижает риск рецидива заболевания. Увеличение объема лимфаденэктомии приводит к повышению частоты послеоперационных осложнений, формированию лимфатических кист. Нет четких рекомендаций о необходимом количестве удаляемых лимфоузлов с целью выявления их метастатического поражения. **Цель исследования** — изучить возможную зависимость количества удаленных лимфатических узлов и формирование лимфатических кист. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование 219 пациенток, проходивших хирургическое лечение на базе ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины». В исследование вошли пациентки с раком тела матки I-IV стадии всех гистологических типов, которым была выполнена радикальная гистерэктомия с проведением двусторонней тазовой или двусторонней тазовой и парааортальной лимфаденэктомией; случаи рака шейки матки стадии IA1-IIA заболевания после радикальной гистерэктомии II-III типа по классификации M.S. Piver, F. Rutledge (1974) с выполнением двусторонней тазовой лимфаденэктомии. Проведена статистическая обработка результатов. **Результаты.** Процент осложнений (лимфатические кисты) в группе пациенток с раком шейки матки составил 2,06% (n=2), в группе пациенток с раком тела матки — 1,72 (n=2). Статистически значимой зависимости удаленных лимфатических узлов и их метастатического поражения не выявлено. Удаление более 27 лимфоузлов является фактором риска развития лимфатических кист. **Дискуссия.** Лимфаденэктомия позволяет провести адекватное хирургическое стадирование и снижает риск рецидива заболевания. Осложненные лимфатические кисты встречаются в 0,9-34% случаев, что нашло отражение в нашем исследовании, однако процент этих осложнений довольно низкий. **Заключение.** Увеличение объема лимфаденэктомии (удаление большего количества лимфоузлов) оправдано стремлением к точности в хирургическом стадировании опухолевого процесса. Несмотря на это, имеется риск развития осложнений после лимфаденэктомии — формирование лимфатических кист, возникающее при удалении 27 и более лимфоузлов.

Ключевые слова: лимфаденэктомия, рак тела матки, рак шейки матки.

Для цитирования: Лимфаденэктомия при онкогинекологической патологии: оценка формирования лимфатических кист и выявления метастазов в зависимости от количества удаленных лимфатических узлов / В. В. Саевец, Ю. А. Семенов, А. А. Мухин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 31-37. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-31-37>.

@ Саевец В.В., Семенов Ю.А., Мухин А.А., Таратонов А.В., Ивахно М.Н., Шмидт А.В., 2021

LYMPHADENECTOMY FOR ONCOGYNECOLOGICAL PATHOLOGY: EVALUATION OF LYMPH CYST FORMATION AND DETECTION OF METASTASES DEPENDING ON THE NUMBER OF LYMPH NODES REMOVED

V.V. Saevets¹, Yu.A. Semenov², A.A. Muhin³, A.V. Taratonov⁴, M.N. Ivahno⁵, A.V. Shmidt⁶

^{1,3,4,5,6} Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

^{1,2,6} South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Ministry of Health of the Chelyabinsk region, Chelyabinsk, Russia

¹ lalili2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>

² u-sirius@mail.ru

³ pobokon@mail.ru

⁴ lex7402@yandex.ru

⁵ ivakhnomn@mail.ru

⁶ smidt_av@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9642-2053>

Abstracts

Introduction. Lymphadenectomy in gynecological oncology allows performing adequate surgical staging, determining the need for adjuvant therapy, and reducing the risk of disease recurrence. An increase in the volume of lymphadenectomy leads to an increase in the incidence of postoperative complications — the formation of lymphatic cysts. There are no clear recommendations on the required number of removed lymph nodes in order to identify their metastatic lesions. **The aim of the study** was to study the possible dependence of the number of removed lymph nodes and the formation of lymphatic cysts. **Materials and methods.** A retrospective study of 219 patients after surgical treatment from 2020 to 2021 was carried out on the basis of GBUZ Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine. The study included cases of stage I-IV uterine cancer of all histological types, which underwent radical hysterectomy with bilateral pelvic or bilateral pelvic and paraaortic lymphadenectomy; cases of cervical cancer stage IA1-IIA disease after radical hysterectomy II-III type according to the classification of M.S. Piver, F. Rutledge (1974) with performing bilateral pelvic lymphadenectomy. Statistical processing of the results was carried out. **Results.** The percentage of complications (lymphatic cysts) in the cervical cancer group was 2.06% (N = 2), in the uterine body cancer group 1.72% (N = 2). There was no statistically significant relationship between the removed lymph nodes and their metastatic lesions. Removing more than 27 lymph nodes is a risk factor for developing lymphatic cysts. **Discussion.** Lymphadenectomy allows for adequate surgical staging and reduces the risk of disease recurrence. Complicated lymphatic cysts occur in 0.9-34% of cases, which was reflected in our study, but the percentage of these complications is quite low. **Conclusion.** The increase in the volume of lymphadenectomy (removal of more lymph nodes) is justified by the desire for accuracy in the surgical staging of the tumor process. Despite this, there is a risk of complications after lymphadenectomy — the formation of lymphatic cysts that occurs when 27 or more lymph nodes are removed.

Keywords: lymphadenectomy, uterine cancer, cervical cancer.

For citation:

Lymphadenectomy for oncogynecological pathology: evaluation of lymph cyst formation and detection of metastases depending on the number of lymph nodes removed / V. V. Saevets, Yu. A. Semenov, A. A. Muhin, [et al.] // Ural medical journal. – 2021/ – Vol. 20 (4). – P. 31-37. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-31-37>.

ВВЕДЕНИЕ

К опухолям репродуктивной системы у женщин относят рак молочной железы, рак тела матки, шейки матки, рак яичников и прочие локализации. В структуре заболеваемости в 2019 году первое место по распространенности занимает рак молочной железы (21,2%), на втором месте — рак тела матки (7,8%), третье место занимает рак шейки матки (5,00%), рак яичников — четвертое место (4,1%) [1].

По данным статистики, в России распространенность рака тела матки составила 187,3 на 100 тыс. населения, а распространенность рака шейки матки — 126,8 на 100 тыс. населения. Удельный вес больных из числа впервые выявленных с раком тела матки с I-II стадией составил 84,6%, с III стадией — 8,6% и с IV стадией — 5,8%. Удельный вес при раке шейки матки больных I-II стадией составил 66,6%, с III-IV стадией — 32,1%. Летальность в течение первого года после установления диагноза в России при раке тела матки была 7,9%,

при раке шейки матки — 13,5% [1]. За период наблюдения с 2009 по 2019 гг. данные показатели неуклонно растут. Прирост заболеваемости при раке тела матки составил 38,99%, при раке шейки матки — 22,26% [1].

В Челябинской области в 2018 году заболеваемость раком тела матки составила 38,92 на 100 тыс. населения, смертность — 8,87 на 100 тыс. населения, одногодичная летальность — 8,5%. При раке шейки матки заболеваемость составила 25,83 на 100 тыс. населения, смертность — 9,72 на 100 тыс. населения, а одногодичная летальность — 17,6% [2].

Стандартным подходом к лечению онкогинекологических опухолей является не только радикальная гистерэктомия с двусторонней сальпинго-оофорэктомией, но и лимфаденэктомия, которая является обязательным методом при инвазивных карциномах шейки матки, злокачественных опухолях тела матки и при раке яичников, начиная с I стадии заболевания.

Лимфаденэктомия имеет огромное значение при проведении хирургического лечения, в частности, при раке яичников I стадии может позволить избежать проведения полихимиотерапии [3]. Радикальное хирургическое лечение с выполнением лимфаденэктомии позволяет выполнить адекватное хирургическое стадирование, определить необходимость адъювантной терапии и снижает риск рецидива заболевания [4, 5].

На сегодняшний день лечение рака тела матки регламентируется киническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 года. Согласно рекомендациям, хирургическое лечение рекомендуется как наиболее эффективный метод независимо от стадии заболевания. Решение вопроса о лимфаденэктомии при эндометриальном раке тела матки I стадии должно быть основано на современных клинических рекомендациях с учетом риска лимфогенных метастазов. При промежуточном риске лимфаденэктомия возможна для уточнения стадии заболевания. Лимфаденэктомия выполняется при высоком риске эндометриального рака тела матки I стадии либо при неэндометриальном типе и при карциносаркоме, при II-IV стадии также является обязательным. При показаниях к лимфаденэктомии удаляются лимфоузлы тазовые и поясничные до почечных сосудов [6].

В случаях, когда лимфаденэктомия при раке тела матки не была выполнена, а в послеоперационном материале выявлены факторы риска развития лимфогенных метастазов, может рассматриваться вопрос о повторном хирургическом вмешательстве и выполнении лимфаденэктомии с целью индивидуализации адъювантного лечения [4].

При раке шейки матки, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 года, лимфаденэктомия как часть хирургического лечения выполняется при IA2-IIA1 стадиях, при IA1 также возможна пациенткам, не заинтересованным в сохранении репродуктивной функции [7].

На сегодняшний день в случаях рака шейки матки IB2 и IIA2 стадии нет однозначного ответа о преимуществах хирургического или химиолучевого лечения.

V. Nama et al. [8] в 2018 году при анализе данных рандомизированных и нерандомизированных исследований в период с 1946 года по апрель 2018 года не нашли достоверных доказательств относительной пользы или вреда первичной радикальной гистерэктомии типа II или III с лимфаденэктомией по сравнению с первичной химиолучевой терапией при раке шейки матки стадии IB2. Авторы пришли к выводу, что женщинам с раком шейки матки стадии IB2 следует сообщать об этой неопределенности и потенциальных осложнениях хирургического и химиолучевого методов лечения, а при выборе метода стоит учитывать его доступность и предпочтение пациентки [8].

Обращают на себя внимание некоторые различия в российских и зарубежных рекомендациях по лечению рака шейки матки относительно подходов к лечению и тактики ведения больных при интраоперационном обнаружении метастазов в лимфатических узлах.

Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения по лечению рака шейки матки от 2020 г., при интраоперационном обнаружении метастазов в тазовых лимфатических узлах у па-

циенток с раком шейки матки IB1-IIA1 стадий рекомендовано обязательное выполнение парааортальной лимфодиссекции [7].

Однако согласно рекомендациям ESGO-ESTRO-ESP по лечению рака шейки матки при IB2 и IIA2 стадии при условии неизмененных лимфатических узлов, по данным дообследования методом выбора является химиолучевая терапия, но хирургическое лечение возможно как альтернатива при отсутствии факторов риска. Рекомендовано до начала лимфодиссекции выполнить биопсию сторожевого лимфоузла. В случае выявления метастазов в лимфоузлах (при срочном гистологическом исследовании либо макроскопически) рекомендовано отказаться от радикальной гистерэктомии и лимфаденэктомии, так как эти пациентки должны получать химиолучевое лечение. Парааортальная лимфаденэктомия может быть выполнена со стабилизирующей целью [5].

Биопсия сторожевых лимфатических узлов при раке тела матки является экспериментальным методом, но приемлема, так как увеличивает выявляемость микрометастазов в лимфатических узлах [4]. Методика и результаты биопсии сторожевых лимфоузлов была описана в исследованиях несколькими группами авторов.

В 2019 г. А.В. Кочатков, Н.С. Харлов [9] опубликовали ретроспективное исследование, в которое были включены 10 пациенток с раком тела матки I-II G1-3 стадии. Всем пациенткам было выполнено интраоперационное картирование лимфатических узлов индоцианином зеленым, в результате которого у всех пациенток были выявлены и удалены сторожевые лимфоузлы, которые располагались у 6 пациенток вдоль подвздошных сосудов, у четырех пациенток — в запирающей ямке и в проекции гипогастральных сосудов, и у одной пациентки был выявлен парааортальный лимфоузел. Все операции были выполнены лапароскопическим доступом, пациенткам была выполнена тотальная гистерэктомия с двусторонней сальпинго-оофорэктомией, из них четырем пациенткам была выполнена двусторонняя тазовая лимфаденэктомия и одной пациентке было выполнено удаление парааортального лимфоузла. При срочном и при плановом гистологическом исследовании метастазов в лимфатических узлах не было выявлено.

Группой авторов (Г.Б. Мкртчян и др.) [10] также было проведено ретроспективное исследование эффективности метода детекции сигнальных лимфатических узлов с использованием индоцианина зеленого у больных раком шейки матки. В исследование было включено 80 пациенток с IA-IIA1 стадией G1-3, в ходе которого пациенткам интраоперационно в шейку матки вводился индоцианин зеленый, после чего производили удаление всех сторожевых лимфоузлов со срочным гистологическим исследованием. После получения результата срочного гистологического исследования интраоперационно определялся объем хирургического лечения. У 97,5% пациенток были выявлены и удалены сторожевые лимфоузлы. У 13,75% пациенток были выявлены метастазы в тазовых лимфатических узлах. Метастатическое поражение сторожевых лимфоузлов было в 12,5% случаев (у пациенток со стадией T1b1-T1b2). Чувствительность метода составила 98,75%.

Стоит отметить, что при раке тела матки и раке шейки матки огромную роль играет качество выполненного хирургического вмешательства,

поскольку комбинированное лечение (сочетание хирургического и лучевого лечения) существенно увеличивает частоту осложнений.

Преимуществами хирургического метода лечения являются удаление опухолевой массы, удаление радиорезистентных и химиорезистентных опухолевых клеток, которые могут приводить к неизлеченности процесса и локорегионарным рецидивам заболевания, выполнение адекватного стадирования заболевания, профилактика радиоиндуцированных опухолей, лучевых реакций.

В настоящее время важным фактором является агрессивная лимфаденэктомия, которая позволяет удалить максимальное количество лимфоузлов с целью поиска опухолевых клеток. В то же время повышение радикальности хирургического лечения путем увеличения объема лимфаденэктомии и агрессивная тактика хирурга приводят к повышению частоты послеоперационных осложнений, что в свою очередь увеличивает продолжительность госпитализации, может приводить к повторным хирургическим вмешательствам и смещению последующих этапов лечения. Одним из наиболее частых осложнений в онкогинекологии являются лимфатические кисты.

Согласно данным литературы, после перенесенной двусторонней тазовой лимфодиссекции лимфатические кисты встречаются у 15,4-88,0% пациенток (табл. 1).

Таблица 1
Частота возникновения лимфатических кист,
по данным литературы

Источники	Кол-во больных	Лимфатические кисты	
		абс.	%
Franchi et al. 2007 [11]	234	49	20,9
Zikan et al. 2015 [12]	800	161	20,1
Kondo et al. 2013 [13]	321	282	88
Tam et al. 2008 [14]	108	48	44
Ghezzi et al. 2012 [15]	261	19	15,4
Baraem et al. 2017 [16]	371	58	24,4

Большинство лимфатических кист формируются на 2-3 неделе после хирургического вмешательства. Однако большинство из них являются бессимптомными и выявляются только в ходе послеоперационного контрольного обследования пациентки. Осложненные лимфатические кисты, по данным литературы, встречаются в 0,9-34% случаев и могут проявляться болями в нижних отделах живота, отеком наружных половых органов, сдавлением окружающих тканей (в частности, мочеочника и подвздошных сосудов с дальнейшим возможным развитием гидроуретера и тромбозов вен нижних конечностей), а при присоединении инфекции могут привести к развитию абсцессов забрюшинного пространства [17].

Однако в тенденциях последних лет не отмечено необходимое количество лимфатических узлов для удаления; нет стандартов, регламентирующих необходимость удаления определенных цепочек лимфоузлов. В рутинной практике лимфаденэктомия выполняется не всегда.

Цель — изучить возможную зависимость количества удаленных лимфатических узлов и формирование лимфатических кист.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное нерандомизированное неконтролируемое исследование, в котором приняли участие 219 пациенток, получивших хирургическое лечение в онкологическом гинекологическом отделении в период с января 2020 г. по апрель 2021 г на базе ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины».

Критерии отбора:

- пациентки со злокачественными опухолями тела матки I-IV стадии заболевания согласно классификации TNM 8-го издания от 2017 года всех гистологических типов, которым была выполнена радикальная гистерэктомия с проведением двусторонней тазовой или двусторонней тазовой и парааортальной лимфаденэктомией;

- пациентки со злокачественными опухолями шейки матки стадии IA1-IIA заболевания согласно классификации TNM 8-го издания от 2017 года всех гистологических типов, которым было выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии II-III тип по классификации M.S. Piver, F. Rutledge (1974) с выполнением двусторонней тазовой лимфаденэктомии;

- степень дифференцировки опухоли G1-3;

- ECOG 0-1;

- возраст пациенток от 20 до 80 лет.

Критерии исключения: отказ пациентки от обследования.

Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и использование медицинской документации в научных целях.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием непараметрических критериев с помощью компьютерных прикладных программ (STATISTICA 6.0).

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от локализации опухоли: злокачественные опухоли тела матки (в том числе карциносаркомы тела матки и недифференцированная саркома тела матки) и рак шейки матки (рис. 1).

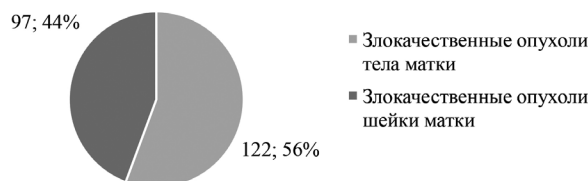


Рис. 1. Распределение пациенток по группам исследования в зависимости от локализации опухоли

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках нашей работы выборка была разделена на 2 группы исследования в зависимости от локализации опухоли (рак тела и шейки матки).

Медиана возраста в группе рака шейки матки составила 46 лет (24; 71), в группе рака тела матки — 61 год (27; 76). В данную диаграмму не включены пациентки с карциносаркомой тела матки (n=5) и недифференцированной саркомой тела матки (n=1), медиана возраста — 65 лет (60; 69) (рис. 2).

В исследуемых группах преобладали пациенты с I стадией. Пациентки с карциносаркомой тела матки и недифференцированной саркомой тела матки также были с I стадией заболевания (рис. 3).

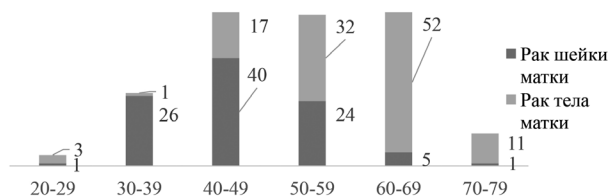


Рис. 2. Распределение пациенток по возрасту

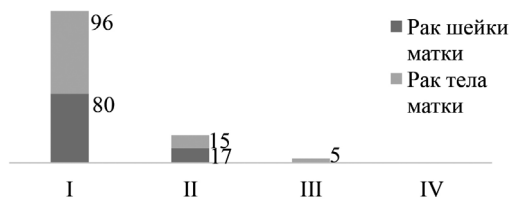


Рис. 3. Распределение пациенток в зависимости от клинических стадий

При исследовании количества удаленных лимфатических узлов и анализе наличия их метастатического поражения в случаях рака тела матки нами обнаружено при I стадии заболевания ($n=96$) в 11,5% случаев ($n=11$) метастатическое поражение лимфоузлов. Из данных случаев ($n=11$) медиана количества исследованных лимфатических узлов составила 29 (2;64), медиана количества метастатически пораженных лимфоузлов — 2 (1;4).

При II стадии рака тела матки ($n=15$) в 26,7% ($n=4$) случаев обнаружено метастатическое поражение лимфоузлов (поражение тазовых лимфоузлов). Из данных случаев ($n=4$) медиана количества исследованных лимфатических узлов составила 33,5 (26;58), медиана количества метастатически пораженных лимфоузлов — 3 (1;11).

При III стадии рака тела матки ($n=5$) в 60% случаев ($n=3$) обнаружено метастатическое поражение лимфоузлов. Из данных случаев ($n=3$) медиана количества исследованных лимфатических узлов составила 18 (3;20), медиана количества метастатически пораженных лимфоузлов — 1 (1;3).

В случае недифференцированной саркомы тела матки II стадии ($n=1$) было удалено 12 лимфоузлов, метастатического поражения их не выявлено.

При анализе случаев карциносаркомы тела матки I стадии ($n=5$) выявлен единичный метастаз в тазовом лимфатическом узле только у одной пациентки ($n=1$; 20%).

При исследовании количества удаленных лимфатических узлов и анализе их метастатического поражения в случаях рака шейки матки нами обнаружено при I стадии заболевания ($N=80$) в 10,0% случаев ($n=8$) метастатическое поражение лимфоузлов. Из данных случаев ($n=8$) медиана количества исследованных лимфатических узлов составила 20 (8;31), медиана количества метастатически пораженных лимфоузлов — 1 (1;8). При II стадии заболевания ($n=17$) в 41,2% ($n=7$) случаев обнаружено метастатическое поражение лимфоузлов. Из данных случаев ($n=7$) медиана количества исследованных лимфатических узлов составила 28 (3;43), медиана количества метастатически пораженных лимфоузлов — 2 (1;6).

Статистически значимой корреляционной связи между количеством удаленных лимфатических узлов и количеством метастазов не обнаружено.

При анализе послеоперационных осложнений у обследованных пациенток нами были получе-

ны следующие результаты. В группе пациенток с раком тела матки ($n=116$) в послеоперационном периоде в 1,72% ($n=2$) случаев потребовалась пункция бессимптомной лимфатической кисты под УЗИ-контролем. У первой пациентки объем лимфатической кисты составил 260 мл, количество удаленных лимфоузлов — 33, метастатического поражения их не выявлено. У второй пациентки объем лимфатической кисты составил 150 мл, количество удаленных лимфоузлов — 39, метастазов в лимфатических узлах не выявлено. Обеим пациенткам была выполнена радикальная гистерэктомия с выполнением двусторонней тазовой и парааортальной лимфодиссекции.

Таким образом, процент осложнений составил: в группе рака шейки матки ($n=97$) в 2,0% ($n=2$) случаях развилась клиника инфицированной лимфатической кисты, которая потребовала хирургического лечения. У первой пациентки данное осложнение развилось через 2 месяца после хирургического лечения на фоне проведения лучевой терапии. Клинически лимфатическая киста проявлялась повышением температуры до фебрильных цифр, болями в левой подвздошной области. Интраоперационно выполнено УЗИ левой подвздошной области, была выявлена лимфокиста с толстой капсулой до 80 × 60 мм, объем 100 мл. Выполнено вскрытие и дренирование лимфокисты. У данной пациентки было удалено 34 лимфатических узла, метастатического поражения их не было выявлено. У второй пациентки данное осложнение развилось через 11 дней после хирургического лечения. Количество удаленных лимфатических узлов составило 29, метастатического поражения их не выявлено. Таким образом, процент осложнений в группе рака шейки матки составил 2,06%.

ДИСКУССИЯ

Согласно полученным данным рак тела матки превалирует в группах более старшего возраста (60-69 лет) по сравнению с раком шейки матки (40-49 лет), который поражает женщин более молодого, трудоспособного населения. Наши данные совпадают с данными других авторов: пик заболеваемости раком тела матки наблюдается в 65-69 лет (98,1 случай на 100 тыс. женского населения) [6], пик заболеваемости раком шейки матки наблюдается у женщин 40-49 лет (42,8 на 100 тыс. населения) [7].

Первая стадия заболевания превалирует в обеих группах пациенток [6, 7]. Пациентки с III стадией заболевания были интраоперационной находкой, лимфаденэктомия в этих случаях выполнялась для адекватного стадирования заболевания [4, 5]. В пяти случаях рака шейки матки I стадии, при которых количество удаленных лимфоузлов было в группе от 0 до 10, лимфаденэктомия выполнялась также с целью стадирования заболевания, так как интраоперационно были обнаружены метастатически измененные лимфатические узлы [5]. Случаи, при которых было обнаружено менее 10 лимфоузлов, могли быть связаны с анатомическими особенностями пациенток.

Доказано, что выполнение лимфаденэктомии позволяет выполнить адекватное хирургическое стадирование [18]. Согласно J.K. Chan et al. [19], увеличение количества удаленных лимфатических узлов связано с большей вероятностью обнаружения метастатически пораженных лимфоузлов, а удаление 21-25 лимфоузлов статистически

значимо повышает вероятность обнаружения единичных метастазов в лимфатических узлах. Однако в нашем наблюдении зависимости выявленных метастатически пораженных лимфоузлов от количества удаленных лимфоузлов не выявлено. Возможно, для исследования данной зависимости необходима большая группа исследованных пациенток.

Удаление более 25 лимфатических узлов не приводит к увеличению частоты обнаружения лимфатических узлов, что находит подтверждение в нашем наблюдении [19]. Установлено, что увеличение объема лимфодиссекции является фактором развития лимфатических кист. По данным Zikan M. et al. [12], удаление более 27 лимфоузлов является фактором риска развития лимфатических кист, что нашло подтверждение в нашем наблюдении.

Согласно литературным данным и результатам нашего исследования, осложненные лимфатические кисты встречаются в 0,9-34% случаев [17], однако процент этих осложнений довольно низкий.

Отсутствие перитонизации забрюшинных пространств, используемое рутинно в нашей практике, по данным многих авторов, снижает риск развития лимфатических кист, не увеличивая частоту возникновения других осложнений [11, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфаденэктомия при раке тела матки и раке шейки матки, несомненно, является необходимой частью хирургического лечения. Зависимости количества метастазов в лимфоузлах от количества удаленных лимфоузлов не выявлено. Процент выявленных в нашем исследовании осложнений после лимфаденэктомии соответствует литературным данным. Возможно, для обнаружения возможной зависимости количества удаленных лимфоузлов и обнаруженных метастазов в них необходимо дальнейшее наблюдение с большей группой пациенток.

Источники финансирования отсутствуют.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf
2. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2018 году: статистический сборник / А. В. Важенин, А. С. Доможирова, И. А. Аксенова, Е. В. Ратнер. – Челябинск: Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, 2019. – 87 с.
3. Клинические рекомендации: Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины: ред. совет: Л.А. Ашрафян и др. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» 2020 URL: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_jaichnikov_matochnoj_truby.pdf (дата обращения 13.05.2021)
4. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up / Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. // Ann Oncol. 2016 Jan;27(1):16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484. Epub 2015 Dec 2. Erratum in: Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168. PMID: 26634381.
5. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer / Cibula D, Pötter R, Planchamp F. et al. // Radiother Oncol. – 2018. – 127(3). – P.404-416. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.003.
6. Клинические рекомендации: Рак тела матки и саркомы матки / Под ред. совет: Л. А. Ашрафян и др. – Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» 2020 URL: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_tela_matki_i_sarkomy_matki.pdf (дата обращения 13.05.2021)
7. Клинические рекомендации: Рак шейки матки / ред. совет: Л.А. Ашрафян и др. – Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» 2020 URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf (дата обращения 13.05.2021)
8. Type II or type III radical hysterectomy compared to chemoradiotherapy as a primary intervention for stage IB2 cervical cancer / Nama V, Angelopoulos G, Twigg J. et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – 12. – 10(10). doi: 10.1002/14651858.CD011478.pub2.
9. Кочатков А. В., Харлов Н. С. Биопсия сторожевых лимфатических узлов, маркированных индоцианином зеленым, в хирургическом лечении рака эндометрия: обзор литературы и собственный опыт. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 52–57
10. Опыт применения флуоресцентного метода для картирования сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки / Мкртчян Г. Б., Берлев И.В., Трифанов Ю. Н. и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – 14(4). – 43-49. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-43-49>
11. Franchi M., Ghezzi F., Zanaboni F. Nonclosure of peritoneum at radical abdominal hysterectomy and pelvic node dissection: a randomized study. Obstet Gynecol. – 1997. – 90(1). – P. 622–7.
12. Zikan M., Daniela F., Pinkavova I. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. Gynecol Oncol. – 2015. – 137(2). – P. 291-8. doi:10.1016/j.ygyno.2015.02.016.
13. Kondo E., Tabata T., Shiozaki T. Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. Arch Gynecol Obstet. – 2013. – 288(3). – P. 587–93. DOI: 10.1007/s00404-013-2769-0.
14. Natural history of pelvic lymphocysts as observed by ultrasonography after bilateral pelvic lymphadenectomy / Tam K. F., Lam K. W., Chan K. K., Ngan H. Y. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2008. – 32(1). – P. 87–90. PMID: 18548478. DOI: 10.1002/uog.5345
15. Ghezzi F., Uccella S., Cromi A. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging/ Ann Surg Oncol. – 2012. – 19(1). – P. 259–67. PMID: 21695563. DOI: 10.1245/s10434-011-1854-5.
16. Baraem Y., Ahn H., Kim M. Nomogram predicting risk of lymphocele in gynecologic cancer patients undergoing pelvic lymph node dissection/Obstet Gynecol Sci. – 2017. – 60(5). – P. 440–8. PMID: 28989920. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.5.440.
17. Роговская Т. Т., Берлев И. В. Лимфатические кисты после хирургического лечения онкогинекологических больных: факторы риска, диагностика и лечение/ Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – 14(4). – С. 72–79.
18. Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial/ J Natl Cancer Inst 2008. – 100(23). – P. 1707–16

19. Chan J. K., Urban R., Cheung M. K. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients //Cancer.– 2007.– Vol. 109, N 12.– P. 2454-2460.
20. Suzuki M., Ohwada M., Sato I. Pelvic lymphocysts following retroperitoneal lymphadenectomy: retroperitoneal partial “no-closure” for ovarian and endometrial cancers/ J Surg Oncol.– 1998.– 68(3).– P.149-52.

Сведения об авторах

Валерия Владимировна Саевец — кандидат медицинских наук
Юрий Алексеевич Семенов — кандидат медицинских наук
Арсентий Андреевич Мухин
Алексей Владимирович Таратонов
Марина Николаевна Ивахно
Алла Владимировна Шмидт

Information about the authors

Valerija V. Saevets — MD
Yurij A. Semenov — MD
Arsenty A. Mukhin
Alexey V. Taratonov
Marina N. Ivahno
Alla V. Schmidt

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 13.05.2021; одобрена после рецензирования 24.05.2021;
принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 13.05.2021; approved after reviewing 24.05.2021;
accepted for publication 24.09.2021.

Научная статья
УДК: 616.831-006.04:616-73.75
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-38-45

РОЛЬ ОЦЕНКИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПЕРИОД КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Артем Владимирович Карташев¹, Николай Васильевич Ильин²,
Елена Григорьевна Зайцева³, Владислав Борисович Войтенков⁴,
Юлия Николаевна Виноградова⁵

^{1, 2, 3, 5} ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия
¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
⁴ ГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» г. Санкт-Петербург, Россия
¹ arxiator@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6714-6413>
² ilyin_prof@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>
³ <https://orcid.org/0000-0001-5792-2944>
⁴ vlad203@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>
⁵ winogradova68@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>

Аннотация

Введение. Динамическое наблюдение и оценка результатов терапии пациентов со злокачественными заболеваниями головного мозга является сложной и актуальной проблемой в современной медицине. **Целью исследования** явилась оценка достоверности методики транскраниальной магнитной стимуляции в качестве инструмента нейрофизиологического мониторинга у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга. **Материалы и методы исследования.** Было сформировано две группы пациентов: взрослые с крупноочаговым солитарным поражением центральной нервной системы (глиома) (n=20), проходившие курс лучевой терапии, и контрольная группа сравнения (n=16). Всем пациентам была проведена диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция до и после лечения. **Результаты.** В основной группе применение транскраниальной магнитной стимуляции в динамике позволило выявить достоверное улучшение проведения по центральным моторным путям (повышение амплитуды вызванного моторного ответа). Полученные данные нейрофизиологического обследования коррелировали с клиническим улучшением в группе пациентов. **Обсуждение.** Часть параметров ВМО достоверно изменялись как после проведенного лучевого лечения. Полученные изменения (амплитуда ВМО и в особенности его порог) в наибольшей степени отражают функциональное состояние моторных нейронов коры, а также их анатомическую сохранность в случае органических изменений. До терапии во всех случаях наблюдали достоверную тенденцию к меньшей амплитуде и более высокому порогу корковых ВМО, что отражает снижение функциональной активности нейронов моторной коры; также обращает на себя внимание более медленное ВЦМП. Эти изменения носили универсальный характер и регистрировались у всех пациентов. **Заключение.** Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция, принимая во внимание свойственные ей как методике возрастные ограничения, является ценной дополнительной нейрофизиологической методикой. Она безопасна, отличается невысокой стоимостью и отсутствием необходимости приобретения дорогостоящих расходных материалов, применима при широком спектре заболеваний.

Ключевые слова: лучевая терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, опухоли головного мозга, магнитный койл, нейродегенеративные заболевания, глиома, вызванные моторные ответы.

Для цитирования: Роль оценки нейрофизиологических показателей в период комбинированного лечения больных злокачественными опухолями головного мозга / А. В. Карташев, Н. В. Ильин, Е. Г. Зайцева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 38-45. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-38-45>.

© Карташев А.В., Ильин Н.В., Зайцева Е.Г., Войтенков В.Б., Виноградова Ю.Н., 2021

THE ROLE OF NEUROPHYSIOLOGICAL ASSESSMENTS DURING THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT BRAIN TUMORS

Artem V. Kartashev¹, Nikolaj V. Il'in², Elena G. Zaitseva³,
Vladislav B. Voitenkov⁴, Julija N. Vinogradova⁵

^{1,2,3,5} Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

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

⁴ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

¹ arxiator@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6714-6413>

² ilyin_prof@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>

³ <https://orcid.org/0000-0001-5792-2944>

⁴ vlad203@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

⁵ winogradova68@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>

Abstract

Introduction. Dynamic monitoring and evaluation of the results of therapy of patients with malignant brain diseases is a complex and urgent problem in modern medicine. **The aim of the study** was to assess the reliability of the transcranial magnetic stimulation technique as a tool for neurophysiological monitoring in patients with malignant brain tumors. **Material and methods.** Two groups of patients were formed: adults with large focal solitary lesions of the central nervous system (glioma) (n=20), who underwent radiotherapy, and a control comparison group (n=16). All patients underwent diagnostic transcranial magnetic stimulation before and after treatment. **Results.** In the main group the application of transcranial magnetic stimulation in dynamics allowed to reveal reliable improvement of conduction along the central motor pathways (increase in amplitude of the evoked motor response). The obtained data of neurophysiological examination correlated with clinical improvement in the patient group. **Discussion.** Some parameters of the motor evoked response (MEP) changed reliably, as after the radiation treatment performed. Obtained changes (amplitude of MEP and, especially, its threshold) to the greatest extent reflect functional state of cortical motoneurons, as well as their anatomical preservation in case of organic changes. Before therapy in all cases there was a reliable tendency to a smaller amplitude and a higher threshold of cortical MEPs, which reflects a decrease in the functional activity of motor cortex neurons; a slower central motor conduction time also draws attention. These changes had a universal character and were registered in all patients. **Conclusion.** Diagnostic transcranial magnetic stimulation, taking into account age limitations inherent to it as a technique, is a valuable additional neurophysiological technique. It is safe, inexpensive and does not require expensive consumables, and is applicable to a wide range of diseases.

Keywords: radiation therapy, transcranial magnetic stimulation, brain tumors, magnetic coyle, neurodegenerative diseases, glioma, motor responses.

For citation:

The role of neurophysiological assessments during the combined treatment of patients with malignant brain tumors / A. V. Kartashev, N. V. Il'in, E. G. Zaitseva [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 38-45. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-38-45>.

ВВЕДЕНИЕ

Транскраниальная магнитная стимуляция является нейрофизиологическим методом исследования, который основан на принципе электромагнитной индукции. Данный метод заключается в стимуляции нейронов и последующей регистрации вызванных ей ответов посредством электроэнцефалографии [1, 2]. Транскраниальная магнитная стимуляция была интегрирована в медицинскую практику как диагностический инструмент в середине 1980-х гг. и к настоящему времени данный неинвазивный метод исследования проводящих двигательных систем головного и спинного мозга широко применяется в клинической неврологии и нейрофизиологии в определенной степени благодаря безболезненности, хорошей проводимости, а также относительной методической простоте [3-5]. Кроме того, транскраниальная магнитная стимуляция обладает широкими диагностическими и терапевтическими возможностями, что дает возможность его применения при широком спектре неврологических

заболеваний и патологических состояний у детей и взрослых [6-8].

Исследование проводится с целью определения достоверности методики ТКМС в качестве инструмента нейрофизиологического мониторинга проведено исследование изменения получаемых параметров в динамике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тип исследования — экспериментальное. Всего с помощью ТКМС обследовано 20 пациентов: взрослые с крупноочаговым солитарным поражением ЦНС (глиома), проходившие курс лучевой терапии. Инфографическая характеристика базы и методов исследования представлена на рисунке 1.

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266.

Полученные результаты сравнивались между группами. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ STATISTICA для Windows. Для оценки демографических показателей групп использовались описательные статистические методики. Т-критерий Стьюдента применялся для нормально распределенных параметров, в случае неправильного распределения применялся тест Манна-Уитни. Величина $p < 0.05$ расценивалась как статистически достоверная. Вследствие клинического, возрастного и этиологического отличий двух основных групп (дети с последствиями воспаления оболочек мозга и взрослые с глиоматозным поражением ЦНС) сравнение параметров между ними не проводилось; получаемые исходные данные сравнивались с показателями неврологически здоровых пациентов групп сравнения (первой — дети и второй — взрослые) и в динамике для каждой из групп — до лечения и после него.

Выборка исследования	В группе глиом обследовано 20 пациентов. Средний возраст пациентов: медиана ($M \pm m$) $49,5 \pm 5,7$ лет (39-60). По полу группа распределилась на 10 мужчин, 10 женщин. У всех пациентов был установленный гистологически диагноз глиомы больших полушарий головного мозга: у 8 — анапластическая астроцитома, у 1 — анапластическая олигодендроглиома, у 11 — глиобластома. Локализация опухолей: в правом полушарии у 9 и в левом — у 11 пациентов. 16 человек составили первую группу сравнения (неврологически здоровые, ТКМС проводилось в рамках скринингового исследования), средний возраст группы Медиана ($M \pm m$) $8,5 \pm 4,04$ года (43,0-58,8) лет.
Сроки проведения исследования	Срок проведения исследования с момента появления первых жалоб составлял от 63 до 164 суток, Медиана ($M \pm m$) $110 \pm 21,9$ суток. Все пациенты прошли хирургическое лечение, полного удаления глиомы не было ни в одном случае; средний срок проведения исследования от момента оперативного лечения составлял 30 дней, минимальный — 22 дня. Исследование у всех пациентов группы глиом проводилось в рамках подготовки к проведению лучевой терапии. Терапия заключалась в лучевом лечении РОД 3 Гр, СОД 51 Гр.
Технологическая база исследования	Использовался транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-МСД (фирма «Нейрософт», Россия), стандартный кольцевой койл 90 мм в диаметре. Для регистрации применялся миограф Нейро-МВП 4 (фирма «Нейрософт», Россия), чашечковые поверхностные электроды. Регистрировались вызванные моторные ответы (ВМО) с рук (m. Abductor pollicis brevis), их порог, латентность, амплитуда и форма ВМО, затем рассчитывалось время центрального моторного проведения (ВЦМП).

Рис. 1. Инфографическая характеристика экспериментального исследования

Для оценки состояния кортикоспинального тракта магнитная стимуляция проводилась на корковом и сегментарном уровнях [1]. Магнитный койл располагался на голове исследуемого таким образом, чтобы регистрируемый потенциал имел наибольшую амплитуду: для оценки коркового ВМО в проекции церебральных моторных зон, для анализа сегментарных ВМО — над шейным и поясничным утолщением спинного мозга соответственно [2].

При исследовании верхних конечностей центр стандартного кольцевого койла помещался над зоной vertex, т. е. над точкой пересечения линии, проведенной сагиттально, и линии, соединяющей слуховые проходы; двойной койл («восьмерка») — на 5-7 см латеральнее vertex на контралатеральной стороне по отношению к регистрирующим электродам. При сегментарной магнитной стимуляции койл располагался на уровне седьмого шейного позвонка С7 (при этом внешний диаметр нижней части койла располагается на уровне остистого отростка С7) или на 1 см латеральнее на стороне регистрирующих электродов. При исследовании нижних конечностей кольцевой койл находился на 2 см кпереди и на 4 см контралатеральнее точки регистрации над зоной vertex; а двойной койл — над зоной vertex. Для получе-

ния ВМО на уровне сегмента койл располагался на уровне 3 и 4 поясничных позвонков при его латеральном смещении на 2-3 см ипсилатерально по отношению к регистрирующим электродам [3].

Активация нейрональных структур головного мозга при стимуляции койлом по локализации в существенной степени совпала с активацией аналогичных церебральных структур при выполнении произвольного движения. Индуцированная ТМС активация нейрональных структур, непосредственно располагающихся в проекции койла, как и удаленных корковых зон (ипси- и контралатеральной премоторной коры, дополнительной моторной коры, ипсилатеральной соматосенсорной коры, мозжечка (преимущественно контралатерально по отношению к катушке), таламуса и билатерально хвостатых ядер и акустической коры), в значительной степени совпадала с активацией этих же нейрональных структур при

выполнении произвольного движения, но, как правило, меньше по своей пространственной протяженности. Большая длительность индуцированной активации была связана, вероятно, с циркуляцией возбуждения по мультисинаптическим нейрональным сетям, постепенно затухающего после окончания процедуры ТМС. Магнитная индукция при применении стандартных койлов зависит от расстояния от их поверхности. Изменение индукции в зависимости от расстояния представлено на рисунке 2.

Индукторы к магнитному стимулятору «Нейро-МСД» (руководство по эксплуатации)

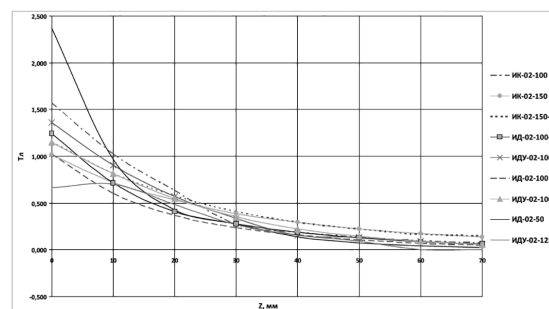


Рис. 2. Зависимость максимальной амплитуды магнитной индукции при стандартной бифазной стимуляции от расстояния от поверхности индуктора (при расстоянии 0,70 мм)

При выполнении диагностической ТМС наиболее часто регистрирующие стандартные на-кожные электроды накладывались на m. abductor pollicis brevis dexter, m. abductor pollicis brevis sinister, m. tibialis anterior dexter, m. tibialis anterior sinister, m. abductor hallucis dexter, m. abductor hallucis sinister. Техника наложения электродов belly-tendon, аналогично общепринятой процедуре отведения М-ответа при стимуляционной электромиографии. При исследовании проводящих эфферентных систем верхних конечностей активный электрод располагается на средней части

брюшка короткой мышцы, приводящей большой палец (проекция двигательной точки *m. abductor pollicis brevis*), а референтный — в области проксимальной фаланги большого пальца. При ТМС проводящих путей нижней конечности активный электрод накладывался на среднюю часть брюшка большеберцовой мышцы, а референтный — в проекции ее прикрепления к кости (проекция двигательной точки *m. tibialis anterior*). Также с этой целью использовали сухожилия *m. abductor hallucis*. При наложении периферических регистрирующих электродов использовались костные ориентиры: головка головчатой кости на уровне запястья, передняя поверхность первого пястно-фалангового сустава. Обязательным являлось наложение заземляющего электрода, в частности, при исследовании верхней конечности помещается на середину ладони. Во время процедуры ТМС пациенты находились в расслабленном состоянии.

Перед использованием электроды обрабатывались ватой, смоченной в 70% спирте. После их установки проверялось качество наложения электродов. Это осуществлялось с помощью имеющейся функции проверки импеданса у всех современных электронейромиографов как отечественного, так и зарубежного производства. При чрезмерном импедансе проводилось дополнительное смачивание регистрирующего электрода электропроводной жидкостью (физиологическим раствором).

Алгоритм проведения диагностической ТМС представлена на рисунке 3.

Формула расчета ВЦМП выглядит следующим образом:

$$\text{ВЦМП} = \text{латВМО-К} - \text{латВМО-С (мс)}$$

где латВМО-К — латентность ВМО при корковой стимуляции;
латВМО-С — латентность ВМО при сегментарной стимуляции.

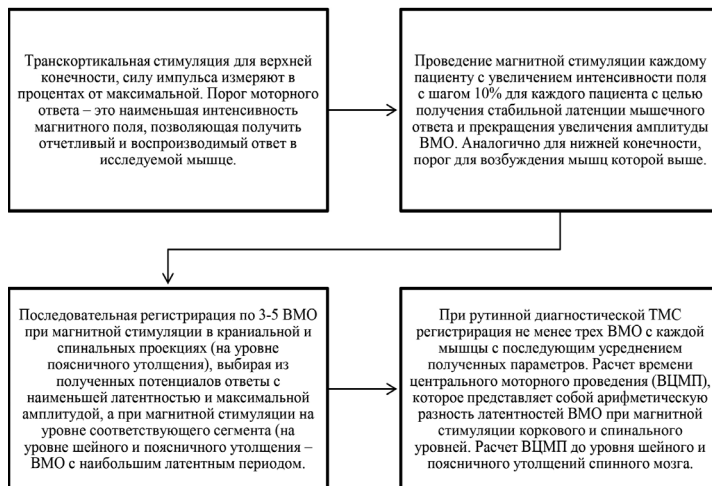


Рис. 3. Алгоритм проведения диагностической ТМС

В современных системах для ТМС данные вычисления производит компьютер.

ВМО, полученные при стимуляции коры головного мозга, называются кортикальными (корковыми), полученные же при стимуляции спинного мозга — сегментарными; при стимуляции периферических структур получают периферические ВМО (рис. 4).

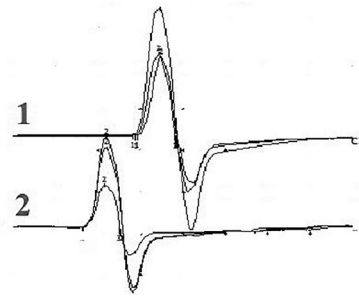


Рис. 4. Вызванный моторный ответ: 1 — кортикальный, 2 — сегментарный

Величина ВЦМП получается из времени, требующегося для деполяризации корковых мотонейронов, синаптической задержки и деполяризации кортикоспинальных нейронов, проведения импульса по кортикоспинальному тракту, синаптической задержки и деполяризации на уровне альфа-мотонейронов и времени, требующегося для проведения от корешка в области места возбуждения на уровне нейрональных сегментарных систем.

При каждом варианте магнитной стимуляции параметры моторного ответа можно определять в двух состояниях: покоя исследуемой мышцы и при небольшом произвольном напряжении (тест фасилитации), при котором происходит активация спинальных альфа-мотонейронов и облегчается возникновение моторного ответа. Считается, что важную роль в реализации феномена фасилитации играют спинальные мотонейроны; при развитии произвольного усилия до 10% от максимального в основном активизируются нейрональные структуры спинного мозга, при большем же усилии корковые и спинальные механизмы начинают играть равную роль. С практической точки зрения важно учитывать, что полученный при фасилитации ВМО неустойчив по амплитуде и имеет более короткую латентность и более высокую амплитуду, чем индуцированный потенциал в покое. Таким образом, нельзя сравнивать ВМО в покое, зарегистрированный на одной стороне тела, с ВМО, полученным с применением фасилитации, на другой стороне, поскольку истинного состояния асимметрии проведения данные вызванные потенциалы не отражают.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные показатели при первом исследовании приведены в таблице 1.

Результаты исследования в динамике приведены на рисунке 5.

Как можно видеть из представленных на рисунке 4 данных, у пациентов с глиомами после проведенного лучевого лечения наблюдалась несомненная тенденция к укорочению латентностей корковых ВМО, двустороннему повышению их амплитуд, ускорению ВЦМП с двух сторон и снижению выраженности асимметрии латентностей и ВЦМП между сторонами. По показателям амплитуды ВМО слева во второй серии исследований наблюдалось достоверное их повышение.

На индивидуальном уровне у 19 пациентов из 20 (95%) наблюдались все вышеперечисленные признаки; отсутствие их у 1 пациентки сопровождалось общим ухудшением состоянием на фоне лучевой терапии и отсутствием положительной клинической динамики.

В группе контроля — в 40% случаев (10 из 25). Снижение амплитуды корковых ВМО ниже 2 мВ наблюдалось в группе контроля в 28% случаев (7 из 25).

Таблица 1
Показатели ТКМС у пациентов двух основных групп и в соответствующих группах сравнения

Показатели ТКМС	Группа глиом (n=20)	Группа сравнения (взрослые) (n=16)
Латентность ВМО (мс)		
Правая рука	23,34±3,3	21,41±1,74
Левая рука	21,89±1,43	20,94±2,53
Амплитуда ВМО (мс)		
Правая рука	1,36±1,12	5,43±2,05
Левая рука	1,84±1,62	3,25±2,01
ВЦМП (мс)		
Правая рука	10,13±3,91	7,95±0,7
Левая рука	8,75±1,15	7,67±1,01

Показатели ТКМС (1-я серия, группа глиом)	Латентность ВМО справа, мс	23,34±3,3
	Латентность ВМО слева, мс	21,89±1,43
	Амплитуда ВМО справа, мВ	1,36±1,12
	Амплитуда ВМО слева, мВ	1,84±1,62
	ВЦМП справа, мс	10,13±3,91
	ВЦМП слева, мс	8,75±1,15
	Асимметрия латентностей, мс	3,3±1,1
	Асимметрия амплитуд, мВ	1,85±0,48
	Асимметрия ВЦМП, мс	3,45±0,9
Показатели ТКМС (2-я серия, группа глиом)	Латентность ВМО справа, мс	22,9±1,16
	Латентность ВМО слева, мс	21,9±1,12
	Амплитуда ВМО справа, мВ	2,92±1,03
	Амплитуда ВМО слева, мВ	5,07±1,2*
	ВЦМП справа, мс	10,09±2,41
	ВЦМП слева, мс	9,02±1,03
	Асимметрия латентностей, мс	1,9±0,9
	Асимметрия амплитуд, мВ	2,47±0,93
	Асимметрия ВЦМП, мс	2,73±0,86

Рис. 5. Показатели ТКМС у пациентов двух основных групп в динамике (* различие достоверно по сравнению с первой серией исследований; $p < 0,05$)

Наблюдавшиеся в группе пациентов с глиомами изменения параметров ТКМС (укорочение латентностей ВМО и уменьшения асимметрии ВЦМП), а также повышения функциональной активности мотонейронов коры (увеличение амплитуд корковых ВМО с двух сторон) могут объясняться положительным эффектом химиолучевой терапии: снижением выраженности отека мозга, уменьшением объема плюск-ткани и наступившим в результате улучшением проведения по моторным путям. У единственной пациентки, у которой не наблюдалось данной положительной нейрофизиологической динамики, не зарегистрировано также и клинического улучшения.

ТМС применяется до начала лучевой терапии, в процессе и после ее проведения с целью оценки сохранности моторных путей, картирования моторной коры, исследования функционального состояния мотонейронов. Известно, что применение диагностической ТМС при метастатическом поражении головного мозга снижает дозу облучения гиппокампа, равно как и ограничивает поражение моторной коры [9]. Это снижение дозы достигает

18% [10]. При применении ТМС в предоперационном периоде (лучевое лечение) при глиомах головного мозга доза снижается на 14% [11]. Положительные результаты получены также от подобного комплексирования методов при лечении метастазов в головной мозг с помощью гамма-ножа [12, 13].

Для оценки сохранности моторных путей могут оцениваться латентности кортикальных и сегментарных ВМО, а также ВЦМП. Изменения их в ходе лечения рассматриваются как положительные при ускорении ВЦМП и укорочении латентностей. Также для этих целей оценивается амплитуда ВМО: ее повышение рассматривается как признаки положительной нейрофизиологической динамики.

Для оценки функциональной активности мотонейронов оценивается порог ВМО: чем он ниже, тем активность выше [14-17]. Соответственно, в ходе лучевой терапии понижение порога ВМО будет являться признаками положительной нейрофизиологической динамики.

Получаемые ВМО меняются соответственно стадии полушарного процесса и его объему. Нет прямой зависимости от размеров очага и степени нарушения проведения вследствие большой вариативности строения пирамидных путей и нейропластичности, т. е. на этапе поздней реконвалесценции, вследствие пластических адаптивных изменений, кортикальный ВМО может обладать более «нормальными» параметрами (амплитуда, латентность, порог, форма), чем в остром периоде. Основные изменения параметров ВМО указаны в таблице 1.

При крупных полушарных новообразованиях головного мозга возможно значительное снижение амплитуды и удлинение латентности кортикального ВМО на пораженной стороне при нормальных показателях сегментарного ВМО и полностью нормальных показателей и кортикального, и сегментарного ВМО ипсилатерально. В первую очередь получаемые при проведении ТМС данные меняются в зависимости от локализации и распространенности патологического процесса. В некоторых случаях крупная полушарная опухоль практически не изменяет параметры ВМО и ВЦМП, а расположенная в зоне моторной коры может существенно деформировать форму ВМО и снижать его амплитуду. Период молчания при опухолях полушарной локализации в большей части случаев удлиняется в ипсилатеральном полушарии, что отражает повышение в нем процессов центрального торможения [14, 18-20].

При анализе каждого конкретного клинического случая выраженные отклонения от нормы (полифазия коркового ВМО, асимметрия ВЦМП более 3 мс, удлинение латентности кортикального ВМО) наблюдаются у 20% пациентов с глиомами. Признаки средней степени выраженности замедления проведения по кортико-моторному пути (дисперсность коркового ВМО, асимметрия ВЦМП 2 мс, выраженный перепад амплитуд коркового и сегментарного ВМО) — в 30% случаев и признаки умеренной дисфункции проведения в виде асимметрии ВЦМП 1 мс, умеренной дисперсности коркового ВМО, перепада амплитуд средней степени выраженности наблюдались у 40% пациентов. Форма кортикального ВМО у пациентов с глиомами изменена в 80% случаев [15].

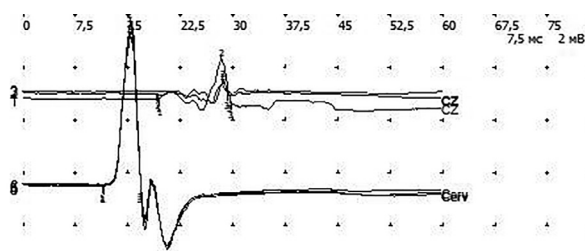


Рис. 6. Вызванный моторный ответ с m.Abductor pollicis brevis у пациентки 54 лет с последствиями субтотального удаления астроцитомы правой лобной доли, стимуляция правого полушария. Латентность кортикального ВМО 19,3 мс, амплитуда 2,51 мВ; сегментарный — 11,6 мс и 5,87 мВ

Таким образом, при проведении ТМС у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга убедительные признаки нарушения проведения по центральным двигательным путям регистрируются в 50% случаев, всего же признаки нарушения проведения всех степеней выраженности по центральным моторным путям обнаруживаются в 90% случаев.

При применении ТМС в послеоперационном периоде у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга также в ряде случаев регистрируются близкие к норме параметры латентности и амплитуды кортикальных ВМО, при этом часто форма приобретает дисперсный характер [21-23].

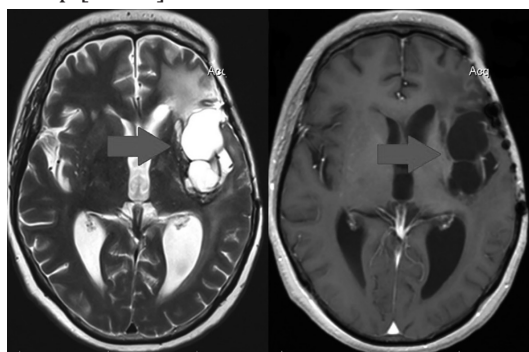


Рис. 7. МРТ вышеописанной пациентки 54 лет с последствиями субтотального удаления астроцитомы левой лобной доли

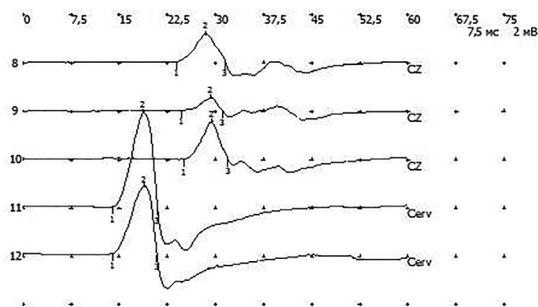


Рис. 8. Вызванный моторный ответ с m.Abductor pollicis brevis у пациентки 60 лет с астроцитомой левой лобной доли, стимуляция левого полушария. Латентность кортикального ВМО 24,0 мс, амплитуда 1,15 мВ; сегментарный — 14,0 мс и 9,3 мВ. Форма кортикального ВМО дисперсная

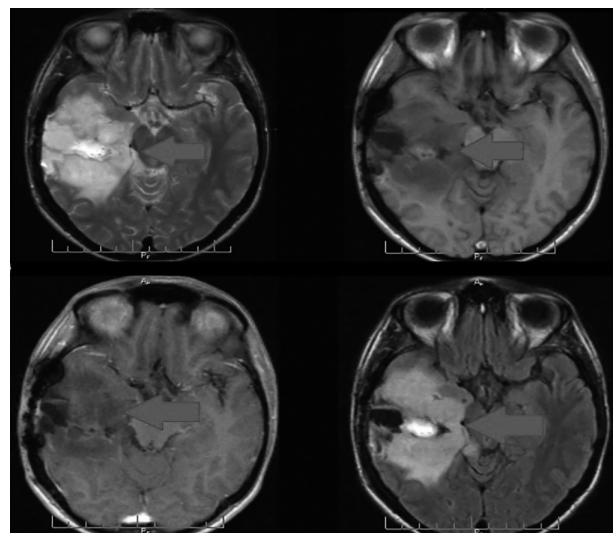


Рис. 9. МРТ вышеописанной пациентки 60 лет с астроцитомой правой лобной доли

Проведение диагностической ТМС по одноимпульсному протоколу дает возможность прогнозирования дальнейшего течения периода восстановления. На рисунке 10 приведены три ключевых нейрофизиологических паттерна. Всем людям с сохранными кортикальными ВМО, пусть даже они непостоянны и сомнительны, впоследствии удается добиться улучшения движений. Факт регистрации второго паттерна, а именно отсутствия кортикального ВМО при сохранности сегментарного, аналогично не расценивается как однозначный признак полного нарушения проведения по моторному пути. В дальнейшем происходящая активизация нейропластичности с перестройкой моторных карт, а также синаптогенеза и нейрогенеза может приводить к восстановлению проведения.

Наличие коркового и сегментарного ВМО – расценивается как признаки сохранности проведения по моторным путям, неполного поражения. У всех пациентов с этим паттерном в дальнейшем происходит восстановление движений.

Наличие только сегментарного ВМО при полном отсутствии коркового – является нейрофизиологическим аналогом полного блока проведения.

Отсутствие как коркового, так и сегментарного ВМО ниже места поражения является неблагоприятным в прогнозировании восстановления проведения.

Нейрофизиологические паттерны

Рис. 10. Нейрофизиологические паттерны

Степень выраженности регистрируемых изменений различна. Наличие изменений латентности ВМО и удлинения/выраженной асимметрии ВЦМП, как правило, является признаком более распространенного процесса.

При многоочаговом поражении головного мозга (метастазы в головной мозг) параметры ВМО могут отклоняться от нормы в зависимости от локализации очагов и их объема. Пример выраженного асимметричного (асимметрия 10 мс) удлинения латентностей и ВЦМП при очаговом поражении шейного отдела спинного мозга (при цервикальной локализации очага) приведен на рисунке 11.

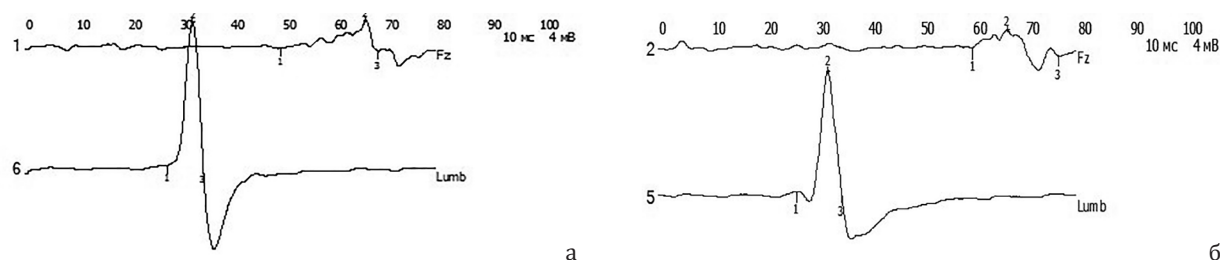


Рис. 11. Кортиковый ВМО сниженной амплитуды (m. abductor hallucis) у пациентки 14 лет при очаговом поражении шейного отдела спинного мозга. Асимметрия латентностей коркового ВМО и ВЦМП, удлинение латентностей до 42 и 60 мс. а — ВМО с правой m. Abductor Hallucis, б — с левой m. Abductor Hallucis

Метод диагностической ТМС может применяться как инструмент персонализации применяемой терапии, в частности, лучевого лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Часть параметров ВМО достоверно изменялась после проведенного лучевого лечения. Полученные изменения (амплитуда ВМО и в особенности его порог) в наибольшей степени отражают функциональное состояние мотонейронов коры, а также их анатомическую сохранность в случае органических изменений [4]. Учитывая, что в обследованной группе не было пациентов с грубой неврологической патологией (параличи конечностей), не вызывает удивления устойчивость параметров проведения по моторным путям (латентность ВМО и время центрального моторного проведения); характерны именно изменения более общих параметров, которые часто изменяются подобным образом при других патологических состояниях (травмы ЦНС, инсульты и т. д.) [5].

Несмотря на широкое применение электроэнцефалографии для оценки функционального состояния ЦНС, данная методика отличается неизбирательностью, вследствие исследования суммарной биоэлектрической активности головного мозга [3]. ТМС обладает гораздо большей избирательностью и, в случае нашего исследования, позволила осуществить объективный мониторинг пирамидного пути в трех состояниях: исходном, в условиях крупного органического дефекта, обусловленного злокачественным новообразованием [24, 25], с сопутствующим значительным снижением функциональной активности мотонейронов; после лучевого лечения, с улучшением данного состояния; после рецидива основного заболевания, с ухудшением нейрофизиологических параметров ВМО.

Полученные данные представляют фундаментальный интерес с точки зрения изучения патогенеза полушарных глиом; в нашей предшествующей работе показано, в частности, изменение нормального соотношения центрального возбуждения и торможения в пораженном полушарии [2]; кроме того, эти параметры можно применять

непосредственно в клинической практике с целью нейрофизиологического мониторинга состояния центральной нервной системы на разных этапах опухолевой болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностическая ТМС при учете свойственных ей как методике возрастных ограничений является ценной дополнительной нейрофизиологической методикой. Применение ТМС принципиально изменило терапию и диагностику нервных болезней, внося в них возможность прямой оценки проведения по моторному пути на центральном участке, нейропластичности, соотношения центрального торможения и возбуждения, воздействия на нейропластичность и нейрогенез. Методика безопасна, отличается невысокой стоимостью и отсутствием необходимости приобретения дорогостоящих расходных материалов, применима при широком спектре заболеваний как во взрослой, так и в педиатрической практике. В наибольшей степени исследованы вопросы применения ТМС при ОНМК, депрессиях, ДЦП и нейродегенеративных заболеваниях (боковой амиотрофический склероз, паркинсонизм). Основные принципы проведения ТМС как у взрослых, так и у детей установлены, известны, определены возрастные нормы, что позволяет широко имплементировать данную методику в прикладной нейрофизиологической практике при проведении лучевой терапии.

В целом, по результатам исследования можно сделать следующие общие выводы:

1. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция может применяться для объективной оценки состояния моторных путей у пациентов разных возрастных групп.
2. Методика позволяет выявлять нарушения проведения у пациентов с различными патологическими состояниями.
3. Исследование может применяться для объективной оценки эффективности проводимой терапии (хирургических вмешательств и восстановительного лечения).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee / Rossini P. M., Burke D., Chen R. et al. // *Clinical Neurophysiology*. 2015; 126(6): 1071-1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
2. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция, как метод объективной оценки моторных путей у больных с опухолевым и инфекционным поражением головного мозга / Войтенков В. Б., Карташев А. В., Скрипченко Н. В. и др. // *Вопросы онкологии*. 2016; 62(4): 425-428.
3. Dobek C. E. Music Modulation of Pain Perception and Pain-Related Activity in the Brain, Brain Stem, and Spinal Cord: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study // *The Journal of Pain*. 2010; 15(10): 1057-1062. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.07.006.

4. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция, как метод объективной оценки моторных путей в остром периоде и периоде реконвалесценции / Войтенков В. Б., Карташев А. В., Скрипченко Н. В. и др. // Научный поиск. – 2015; 2.2: 39-40.
5. Команцев В. Н., Заболотных В. А. Методические основы клинической электронейромиографии. СПб, Лань. 2001. С.18.
6. Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet. 1985; 1: 1106-7. DOI 10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
7. Mally J., Stone T. W. New advances in the rehabilitation of CNS diseases applying rTMS. Expert Rev. Neurother. 2007. 7(2): 165-77 DOI 10.1586/14737175.7.2.165.
8. Никитин С. С., Куренков А. Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. М: САШКО, 2003; 378 с.
9. Nikitin S. S., Kurenkov A. L. Magnetic stimulation in the diagnosis and treatment of diseases of the nervous system. A guide for doctors. M: SASHKO, 2003; 378 p. (in Russ.) DOI: 10.17816/PTORS4433-40
10. Транскраниальная магнитная стимуляция как диагностическая и терапевтическая методика / Войтенков В. Б., Скрипченко Н. В., Климин А. В., Малы Ю. // Неврологический журнал. – 2015; 20(5): 4-13 [Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Klimin A.V., Mally Ju. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and therapeutic technique. Neurological journal. 2015; 20(5): 4-13 (In Russ.)].
11. Najib U., Horvath J. C. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety Considerations and Recommendations. New York: Humana Press, 2014. 156 p. DOI: 10.1007/978-1-4939-0879-02.
12. Никитин С. С., Куренков А. Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО, 2003.
13. Характер нарушения проведения по центральным моторным путям у пациентов, перенесших серозный менингит / Войтенков В. Б., Скрипченко Н. В., Матюнина Н. В., Климин А. В. // Журнал инфектологии. 2014; 6(2): 19-23.
14. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis / Chervyakov A. V., Bakulin I. S., Savitskaya N. G. et al. // Muscle and Nerve. 2015; 51(1): 125-31. DOI: 10.1002/mus.24345.
15. Карташев А. В., Виноградов В. М., Войтенков В. Б. Первый опыт оценки моторных путей и центрального торможения у больных злокачественными глиомами головного мозга при подготовке к конформной лучевой терапии. Вопросы онкологии. 2013; 59(4): 487-490.
16. A Preserved corticospinal conduction without voluntary movement after spinal cord injury / Edwards D. J., Cortes M., Thickbroom G. W. et al. // Spinal Cord. 2013; 51: 765-7 DOI: 10.1038/sc.2013.74.
17. The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / Rossi S., Hallett M., Rossini P. M., Pascual-Leone A. // Clinical Neurophysiology. 2009; 120(12): 2008-2039. DOI: 10.1007/978-3-319-54918-74
18. Eryilmaz G., Sayar G.H., Özten E. et al. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results. Neuromodulation. 2015; 18(4): 255-260. DOI: 10.1111/ner.12231.
19. Transcranial magnetic stimulation during pregnancy. Arch. Womens Ment / Hizli S. G., Ozten E., Tufan E. et al. // Health. 2014; 17(4): 311-315. DOI: 10.1007/s00737-013-0397-0.
20. Optimizing Adjuvant Stereotactic Radiotherapy of Motor-Eloquent Brain Metastases: Sparing the nTMS-Defined Motor Cortex and the Hippocampus / Dzierma Y., Schuermann M., Melchior P. et al. // Front Oncol. 2021; 11:628007. DOI: 10.3389/fonc.2021.628007.
21. The Role of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Motor Mapping in Adjuvant Radiotherapy Planning in Patients with Supratentorial Brain Metastases / Schwendner M. J., Sollmann N., Diehl C. D. et al. // Front Oncol. 2018 Oct 2; 8:424.
22. Application of presurgical navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping for adjuvant radiotherapy planning in patients with high-grade gliomas / Diehl C. D., Schwendner M. J., Sollmann N. et al. // Radiother Oncol. 2019 Sep; 138:30-37.
23. Integrating navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping in hypofractionated and single-dose gamma knife radiosurgery: A two-patient case series and a review of literature / Islam M., Cooray G., Benmakhlof H. et al. // Surg Neurol Int. 2020 Feb 28; 11:29.
24. Appliance of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Radiosurgery for Brain Metastases / Tokarev A. S., Rak V. A., Sinkin M. V. et al. // J Clin Neurophysiol. 2020; 37(1):50-55.
25. Карташев А. В., Войтенков В. Б., Киселева Л. Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике глиом головного мозга. Вопросы онкологии. 2013; 59(2): 22-26.

Исследование выполнено в рамках госзадания: № 37.8-2021 № 121040200139-1 «Разработка функционально-адаптивной радиохирургии опухолей головного мозга путем применения методики функциональной диагностики зон топического представительства скелетных мышц».

Сведения об авторах:

А. В. Карташев — кандидат медицинских наук
Н. В. Ильин — доктор медицинских наук, профессор
Е. Г. Зайцева — врач-невропатолог
В. Б. Войтенков — кандидат медицинских наук
Ю. Н. Виноградова — доктор медицинских наук

Information about the authors

A. V. Kartashev — MD
N. V. Il'in — Doctor of Science (Medicine), Professor
E. G. Zaitseva — Neurologist
V. B. Voitenkov — MD
J. N. Vinogradova — Doctor of Science (Medicine)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 13.09.2021; одобрена после рецензирования 21.09.2021;
принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 13.09.2021; approved after reviewing 21.09.2021; accepted for publication 24.09.2021.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАХЕОБРОНХОПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Дмитрий Николаевич Пилькевич¹, Сергей Александрович Довбня²,
Петр Михайлович Хольный³, Анна Сергеевна Цвиренко⁴

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», Екатеринбург, Россия

¹⁻⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

¹ dpilkevich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0320-2869>

² umnik-93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9373-9477>

Аннотация

Введение. В настоящее время хирургическое лечение рака легкого невозможно без применения трахеобронхопластических операций, которые в передовых специализированных клиниках занимают до 5-10% от всех радикальных операций. **Материалы и методы.** Было проведено ретроспективное исследование, включающее 21 пациента с центральными локализациями рака легкого, которым были выполнены 22 трахеобронхопластические радикальные операции за период 2000-2021 гг. Среди оперированных было 18 мужчин и 3 женщины в возрасте от 42 до 67 лет (средний возраст $54,5 \pm 12,5$ года). Морфологическая структура опухолей была представлена карциноидом (2) и плоскоклеточным раком (19). Патологический процесс располагался в правом легком у 16 пациентов и в левом — у пяти. Коморбидный статус имелся у 20 пациентов. Стандартная боковая торакотомия использовалась в 18 случаях, видеоассистированная миниторакотомия — в трех. При всех операциях выполнялся расширенный объем лимфодиссекции до D2. Комбинированные операции включали в себя в том числе резекцию смежных органов: перикард (2), непарная вена (2), верхняя полая вена (1), диафрагмальный и блуждающий нервы (1), плевры (1). **Результаты.** Средняя продолжительность операций составила 242,3 мин. (125–345 мин), средняя кровопотеря — 283,2 мл (50–1000 мл). Осложнения развились у 5 (22,7%) пациентов. Летальность наблюдалась в 2 (9,1%) случаях. **Заключение.** Применение трахеобронхопластических операций значительно расширяет возможности торакальной хирургии в лечении рака легкого как за счет технической резектабельности опухоли при переходе на главный бронх и трахею, так и за счет функциональной операбельности при низких функциях дыхания и невозможности выполнения пневмонэктомии.

Ключевые слова: рак легкого, трахеобронхопластические операции.

Для цитирования: Опыт применения трахео-бронхопластических операций при раке легкого / Д. Н. Пилькевич, С. А. Довбня, П. М. Хольный, А. С. Цвиренко // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 46-52. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-46-52>.

@ Пилькевич Д.Н., Довбня С.А., Хольный П.М., Цвиренко А.С., 2021

EXPERIENCE OF TRACHEOBRONCHOPLASTIC SURGERY FOR LUNG CANCER

Dmitrij N. Pilkevich ¹, Sergej A. Dovbnya ², Pjotr M. Kholnyy ³, Anna S. Tsvirenko ⁴¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Tuberculosis Dispensary, Ekaterinburg, Russia¹⁻⁴ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia¹ dpilkevich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0320-2869>² umnik-93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9373-9477>

Abstracts

Introduction. Currently, surgical treatment of lung cancer is impossible without the use of tracheobronchoplastic operations, which in advanced specialized clinics take up to 5-10% of all radical operations. **Material and methods.** We conducted a retrospective study including 21 patients with centrally located lung cancer who underwent 22 tracheobronchoplastic radical operations between 2000 and 2021. The operated patients included 18 men and 3 women aged 42 to 67 years (mean age 54.5 ± 12.5 years). The morphological structure of the tumors was represented by carcinoid (2) and squamous cell carcinoma (19). The pathological process was located in the right lung in 16 patients and in the left lung — in five patients. Comorbid status was present in 20 patients. Standard lateral thoracotomy was used in 18 cases, and video-assisted minithoracotomy — in three cases. Extended lymphodissection up to D2 was performed in all surgeries. Combined surgeries included resection of adjacent organs: pericardium (2), unpaired vein (2), superior vena cava (1), diaphragmatic and vagus nerves (1), pleura (1). **Results.** The average duration of operations was 242.3 minutes (125-345 minutes), the average blood loss was 283.2 ml (50–1000 ml). Complications developed in 5 (22.7%) patients. Mortality was observed in 2 (9.1%) cases. **Conclusion.** The use of tracheobronchoplastic operations significantly expands the possibilities of thoracic surgery in treatment of lung cancer both due to technical resectability of the tumor at the transition to the main bronchus and trachea and due to functional operability at low respiratory functions and impossibility to perform pneumonectomy.

Keywords: lung cancer, tracheobronchoplastic operations

For citation:

Experience of tracheo-bronchoplastic surgery for lung cancer / D. N. Pilkevich, S. A. Dovbnya, P. M. Kholnyy, A. S. Tsvirenko // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 46-52. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-46-52>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) как во всем мире, так и в России стабильно занимает верхние позиции на протяжении последних десятилетий. В России в 2018 г. РЛ (трахея, бронхи, легкое) в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями занимает третье место (9,9% оба пола) и первое место (16,9%) среди мужчин, а в структуре смертности — первое место (17,3% оба пола и 25,9% среди мужчин). За 2018 г. в России выявлено 61 686 больных раком легкого (48 307 мужчин и 13 379 женщин), в том числе в Свердловской области — 2 053. В Свердловской области от РЛ в 2018 г. умерло 1 799 человек. Заболеваемость РЛ на 100 тыс. населения в 2018 году в России составила 42,0, в Уральском ФО — 46,2, в Свердловской области — 47,5 [1]. В России РЛ с I стадией заболевания выявляется у 14,2% пациентов, II — 15,8%, с III — 27,4%, с IV — 41,0%, в Свердловской области соответственно 11,7%, 19,8%, 26,5% и 41,5% [2].

Таким образом, очевидно, что крайне важно расширять возможности хирургического лечения РЛ, поскольку, несмотря на внедрение в последние годы новых перспективных методов терапии РЛ (таргетная терапия и иммунотерапия), только использование данного метода дает возможность перейти пятилетний рубеж выживаемости. Учитывая, что большую долю среди оперированных с РЛ в России составляют пациенты с II и III стадиями заболевания, актуально более широкое применение комбинированных операций, в том числе трахеобронхопластических операций (ТБПО) [3, 4].

Впервые идея резекции бронхиального дерева, пораженного опухолью, с первичным швом бронха была реализована на практике С. Price Thomas в 1947 г., который успешно произвел клиновидную резекцию стенки правого главного бронха по поводу аденомы и сохранил функционально полноценное легкое [1]. Уже в 1950 г. О. Abbott удалил правое легкое с резекцией стенки трахеи и левого главного бронха с формированием трахеобронхиального шва [5]. В дальнейшем в 50-е годы XX века хирургами США и Западной Европы были разработаны и внедрены основные варианты трахеобронхопластических операций [6-10].

В СССР пионером трахеобронхопластической хирургии стал Е.Н. Мешалкин, который в 1958 г. опубликовал первое в отечественной литературе сообщение о проведении успешной циркулярной резекции бронха. Первую в СССР лобэктомию с циркулярной резекцией главного бронха при раке легкого произвел в 1961 г. А.П. Кузьмичев. В дальнейшем появились публикации об успешных бронхопластических вмешательствах, выполненных О.И. Авиловой, П.О. Андросовым, В.С. Северовым, Э.А. Степановым и другими хирургами. Неоценимый вклад в развитие данного направления торакальной хирургии внесли Б.В. Петровский, М.И. Перельман и А.П. Кузьмичев, выпустившие в 1966 г. монографию «Резекция и пластика бронхов», и работы В.П. Харченко (1966-1975), который разработал 25 видов бронхопластических резекций, показания к каждому виду операции, детали техники вмешательства.

А.Х. Трахтенберг 1994, В.И. Чиссов с соавт., 1995, по объему оперативных вмешательств в онкологии различают типичные, расширенные и комбинированные операции [11]. Комбинированные операции предполагают резекцию смежного органа или части соседней доли легкого. При этом ТБПО среди комбинированных вмешательств являются одними из самых потенциально опасных в плане развития грозных послеоперационных осложнений [12, 13, 14, 15, 16].

Благодаря совершенствованию оперативной техники, появлению новых шовных материалов и развитию анестезиологического пособия к настоящему времени в большинстве специализированных онкологических лечебных учреждений ТБПО при РЛ составляют до 5-10% от радикальных операций [3].

Вариантами выполнения ТБПО на настоящее время являются:

– пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи и контрлатерального главного бронха;

– пневмонэктомия с клиновидной резекцией трахеи и главного бронха (с каринной или с сохранением каринны);

– лобэктомия (верхняя, средняя) с циркулярной резекцией бронха (главного и промежуточного или промежуточного и нижнедолевого);

– лобэктомия с клиновидной резекцией бронха (верхняя, средняя, нижняя);

– различные варианты резекций бронха с полибронхиальными анастомозами (без резекции легкого).

Совершенно незаменимо применение ТБПО при низких функциях дыхания, когда техническая резектабельность опухоли возможна лишь в объеме пневмонэктомии. Анализ литературы показывает такую же или лучшую выживаемость при сравнении ТБПО и пневмонэктомии. Особенно это показательно при I-II стадиях заболевания [17]. При изучении отдаленных результатов радикальных операций J. Deslauriers и соавт. не выявили различия в выживаемости при N2 в группах пневмонэктомии и бронхопластики [18]. Выполнение ТБПО по данным литературы представлено в таблице 1.

Таблица 1

Выполнение ТБПО (по данным литературы)

Авторы	Страна	Год	Количество операций	Осложнения/летальность, %	Вид операции
Mitchell J. et all. [19]	США	1999	143	47,8	ТБПО**
М. И. Перельман и соавт. [20]	Россия	1963-2000	235	-	ТБПО
А. П. Севальчук [21]	Россия	1979-2006	248	35,0/ 15,9	ТБПО
Mark de Perrot et all. [22]	Канада	2006	119	47,0	ТБПО
А. В. Порханов и соавт. [23]	Россия	1979-2009	281	32,0	ТБПО
В. Ю. Зуев и соавт. [24]	Россия	2010	76	42,1/ 6,5	ТБПО
Seong Yong Park et all. [25]	Республика Корея	2012	191	4,7	БПО*
Li-Lan Zhao et all. [26]	Китай	2004-2013	133	16,5/ 1,5	БПО
Д. А. Чичеватов и соавт. [12]	Россия	2005-2014	61	24,6/ 9,8	ТБПО
А. Б. Рябов и соавт. [27]	Россия	1947-2014	625	-	БПО и ТБПО
Е. Н. Синев и соавт. [28]	Россия	1994-2014	43	25,5/ 16,2	БПО
Tae Hee Hong et all. [29]	Республика Корея	1995-2015	63	16,0/ 3,0	БПО
Emanuel Palade et all. [30]	Германия	2015	60	11,6/ 8,3	БПО
А. В. Чижилов и соавт. [31]	Россия	1999-2015	156	2,5	ТБАПО
Р. А. Хвастунов и соавт. [3]	Россия	2016	72	-	ТБПО
Е. В. Левченко [32]	Россия	2016	124	19,4	БПО и ТБАПО***
Takeshi Nagayasu et all [33]	Япония	2016	161	31,6/ 5,5	БПО
О. В. Пикин и соавт. [34]	Россия	2017	25	28,0	БПО
И. А. Дадьев и соавт. [35]	Россия	2018	65	46,0/ 9,2	ТБПО
В. П. Харченко и соавт. [36]	Россия	1964-2019	1424	27,4	БПО и ТБПО

Примечание: * БПО — бронхопластические операции; ** ТБПО — трахеобронхопластические операции; *** ТБАПО — трахео-бронхоангиопластические операции.

При анализе отечественной и зарубежной литературы за последние два десятилетия осложнения при выполнении БПО встречаются от 4,7% до 31,6% случаев, при ТБПО и ТБАПО — от 2,5% до 47,8%, летальность при ТБПО и ТБАПО составляет от 6,5% до 15,9%, при БПО — от 1,5% до 16,2%.

Цель исследования — оценить возможности и непосредственные результаты трахео-бронхопластических операций при раке легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование, включающее 21 пациента с центральными локализациями РЛ, которым были выполнены 22 трахеобронхопластические радикальные операции за период 2000-2021 гг. автором (Пилькевич Д.Н.) в нескольких клиниках. Среди оперированных было 18 мужчин и 3 женщины в возрасте от 42 до 67 лет. Средний возраст пациентов составил

54,5 ± 12,5 года ($p < 0,05$). Критерием включения в исследование являлась центральная форма рака легкого с расположением проксимальной части опухоли в устье долевого бронха или в главном бронхе.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с помощью программы MS Office Excel. Проверку гипотезы о равенстве средне-выборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Коморбидный статус имелся у 20 пациентов, в т.ч. сердечная патология (8), сосудистая (10), легочная (9), заболевания центральной нервной системы (1). Процесс располагался в правом легком у 16 пациентов и в левом — у пяти. Морфологическая структура опухолей была представлена карциноидом (2) и плоскоклеточным раком (19), в т.ч. дифференцировка G1 встречалась у двух пациентов; G2 — у 15; G3 — у трех. По стадиям опухолевого процесса пациенты распределились следующим образом: I стадия имела у 3 пациентов; II — у 10; IIIA — у двух; IIIB — у четырех.

Как основной оперативный доступ использовалась стандартная боковая торакотомия (18), в трех случаях применялась видеоассистированная миниторакотомия. При всех операциях выполнялся расширенный объем лимфодиссекции до D2. Комбинированные операции включали в себя в т.ч. резекцию смежных органов: перикард (2), непарная вена (2), верхняя полая вена (1), диафрагмальный и блуждающий нервы (1), плевры (1).

В первые годы применения ТБПО для трахеобронхиального шва использовался нерассасывающийся монофиламентный материал (пролен 3/0, 4/0), в дальнейшем стал применяться рассасывающийся плетенный шовный материал (викрил 3/0, 4/0) или их комбинация. Швы накладывались, как правило, узловые или в ряде случаев при малом натяжении краев бронхов при циркулярной резекции непрерывный шов на мембранозную часть и узловые на хрящевую часть. Обязательно проводился этап «укрытия» трахеобронхиального шва различными рассасывающимися материалами (TAXOKOMB, SURGICEL FIBRILLAR, WILLOCELL) или их комбинация: первым слоем TAXOKOMB, а затем SURGICEL FIBRILLAR. Данная методика значительно снижает вероятность развития несостоятельности трахеобронхиального шва [37].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность операций составила 242,3 мин. (125-345 мин.), средняя кровопотеря — 283,2 мл (50-1000 мл) ($p < 0,05$).

Среди осложнений встречались несостоятельность трахеобронхиального шва, эмпиема (3), деформация НДБ слева с его полной окклюзией (1), ТЭЛА (2). С целью ликвидации осложнений потребовались дополнительные вмешательства: торакостомия (3), торакомиопластика (2), реторакотомия с циркулярной резекцией бронха (1). Осложнения развились у 5 (22,7%) пациентов. Летальность наблюдалась в 2 (9,1%) случаях по причине развития ТЭЛА.

Виды выполненных ТБПО (личный материал) представлены в таблице 2.

Таблица 2

Виды выполненных ТБПО (личный материал)

Виды трахео-бронхопластических операций	Количество операций	Количество осложнений		Количество умерших	
		абс.	%	абс.	%
Пневмонэктомия с клиновидной резекцией трахеи и карины	6	2	33,3	0	0
Пневмонэктомия с клиновидной резекцией трахеи и главного бронха	5	2	40	2	40
Лобэктомия с циркулярной резекцией бронха	3	0	0	0	0
Лобэктомия с клиновидной резекцией бронха	8	1	12,5	0	0
ИТОГО	22	5	22,7	2	9,1

Клинические случаи

Пациент С., 58 лет. Диагноз «центральный рак верхней доли правого легкого с переходом на правый главный бронх, пневмонитом верхней доли T2bN1M0 плоскоклеточный G2». КТ ОГК — справа в проекции корня легкого определяется большой узел размерами 65 × 49 мм, узел локализован частично в основании SII с переходом через междолевую щель на SVI, контуры узла неровные, бугристые, местами лучистые, структура однородна, в SIII паренхима неравномерно затемнена, видны расширенные деформированные бронхи SIII, просветы верхнедолевого бронха и SVI не прослеживаются, видна короткая коническая культя ВДБ. ФБС — справа культя ВДБ, устье не определяется, заполнено эндобронхиальной тканью с участками некроза, инфильтрация распространяется на главный правый и промежуточный бронх. Операция — пневмонэктомия справа расширенная комбинированная с клиновидной резекцией трахеи и левого главного бронха. Послеоперационный пе-

риод гладкий. Контрольные обследования через 1 мес. и 4 мес. после операции. Данные обследований и этапы операции пациента С. представлены на рисунках 1-4.



Рис. 1. Пациент С. Скан МСКТ ОГК до операции

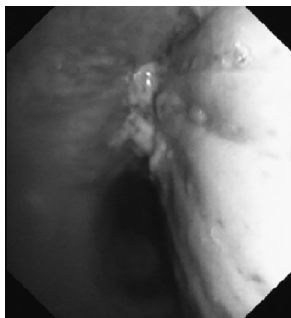


Рис. 2. Пациент С. ФБС до операции



Рис. 3. Пациент С. Этапы ушивания трахеобронхиального дефекта

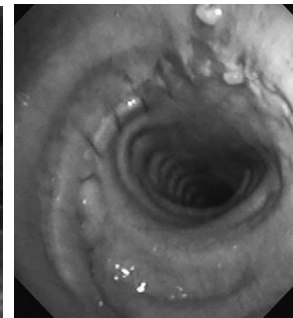


Рис. 4. Пациент С. ФБС через 4,5 месяца после операции

Пациентка Л., 53 года. Диагноз «атипичный центральный карциноид T2bN1M0». КТ ОГК — полиповидное образование правого ВДБ, выступающее в просвет правого главного бронха. ФБС — эндобронхиальное образование нижней трети главного бронха, исходящее из ВДБ справа. Операция — верхняя лобэктомия с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронхов справа. Послеоперационный период гладкий. Контрольные обследования ежегодно с 2013 г. Данные обследований и этапы операции пациентки Л. представлены на рисунках 5-6.



Рис. 5. Пациентка Л. Этап ушивания циркулярного дефекта главного и промежуточного бронхов



Рис. 6. Пациентка Л. ФБС через 3 года 9 месяцев после операции

При выполнении пневмонэктомий с клиновидной резекцией трахеи и бронха осложнения развились у четырех (36,4%) пациентов, летальность наблюдалась в двух случаях и составила 18,2%. Следует отметить, что у трех пациентов с развившейся несостоятельностью трахеобронхиального шва имела выраженная сердечно-сосудистая патология, у одного проводилась НАПХТ (шесть курсов), у трех сопровождалась резекцией смежных органов, в т.ч. перикарда (2), непарной вены (2), краевой резекцией верхней полой вены (1), плевры (1). Данным пациентам проводилось комплексное лечение, включающее в себя торакоцентез и дренирование плевральной полости, торакотомии с тампонадой плевральной полости, применение сетчатого сосудистого окклюдера, торакомиопластику, миоластику кожно-фасциально-мышечным лоскутом на сосудистой ножке. У двух пациентов лечение привело к закрытию трахеобронхиального дефекта и излечению. У одного пациента на 34 сутки смерть наступила на фоне развития ТЭЛА. В одном случае ТЭЛА развилась в раннем послеоперационном периоде, смерть наступила на четвертые сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно констатировать, что применение ТБПО значительно расширяет возможности торакальной хирургии в лечении РЛ как за счет технической резектабельности опухоли при переходе на главный бронх и трахею, так и за счет функциональной операбельности при низких функциях дыхания и невозможности выполнения пневмонэктомии при локализации долевых бронхах.

Уровень современной хирургии и анестезиологии позволяет выполнять ТБПО достаточно безопасно, хотя показатели послеоперационных осложнений и летальности превышают данные показатели при типичных операциях.

Дальнейшее развитие ТБПО, вероятнее всего, будет двигаться по направлению разработки новых шовных и клеевых материалов, а также методик укрытия трахеобронхиального шва.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 11 пациентов, которым выполнялись бронхопластические операции, в т.ч. с клиновидной резекцией бронха (8) и циркулярной резекцией бронха (3), осложнение развилось только в одном случае (9,1%) за счет анатомических особенностей. После верхней лобэктомии слева с клиновидной резекцией бронха у пациентки произошел перегиб в месте бронхиального шва и практический полный стеноз нижнедолевого бронха с развитием ателектаза нижней доли. Пациентке в течение первых суток после операции была произведена реминиторакотомия, циркулярная резекция бронха с полным восстановлением проходимости бронха и разрешением ателектаза. Последующий послеоперационный период протекал гладко.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2019. – илл. – 250 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – илл. – 236 с.
3. Хвастунов, Р. А. Трахеобронхопластические резекции при раке легкого / Р. А. Хвастунов, А. А. Усачев // Современная онкология. – 2016. – № 3. – С. 69-74.
4. Резекция бифуркации трахеи в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (обзор литературы) / И. А. Дадыев, М. М. Давыдов, А. К. Чекини и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – № 5. – С. 94-105. – URL:

<https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-5-94-105>.

5. Abbot, O. A. Experiences with the surgical resection of the human carina, tracheal wall, and contralateral bronchial wall in cases of right total pneumonectomy / O. A. Abbot // J Thorac Surg. – 1950. – Vol. 19. – P. 906.
6. Jonston, J. B. The treatment of bronchial carcinoma by lobectomy and sleeve resection of the main bronchus / J. B. Jonston, P. H. Jones // Thorax. – 1959. – Vol. 14. – P. 48–53.
7. Darteville P. Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: report of 55 cases / P. Darteville, P. Macchiarini, A. Chapelier // Ann Thorac Surg. – 1995. – Vol. 60. – P. 1854.
8. Tracheal and tracheobronchial resections. Technique and results in 20 cases. / J. Mathey, J. F. Binet, J. J. Galey et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1966. – Vol. 51. – P. 1–13.
9. Survival in patients undergoing tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. / R. J. Jensik, L. P. Faber, C. F. Kittle et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1982. – Vol. 84. – P. 489.
10. Tracheal sleeve pneumonectomy: Long-term outcome. / G. Roviato, C. Vergani, M. Maciocco et al. // Lung Cancer. – 2006. – Vol. 52. 105.
11. Трахтенберг, А. Х. Клиническая онкопульмонология / А. Х. Трахтенберг, В. И. Чиссов. – М.: ГЭОТАР-Медицина. – 2000. – 600 С.
12. Чичеватов, Д. А. Трахеобронхопластические операции в хирургии рака легкого / Д. А. Чичеватов, Е. Н. Синев // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – № 2. – С. 69–73.
13. Indications and results of sleeve carinal resection / V. A. Porhanov, I. S. Poliakov, A. P. Selvaschuk et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2002. – Vol. 22. – P. 685–694.
14. The evolution of bronchoplasty and broncho-angioplasty as treatments for lung cancer: evaluation of 30 years of data from a single institution / T. Nagayasu, N. Yamasaki, T. Tsuchiya et al. // Eur J Cardiothorac Surg. – 2016; – Vol. 4. – P. 300–306. URL: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv065>.
15. Харченко, В. П. Резекция бифуркации трахеи при немелкоклеточном раке легкого. / В. П. Харченко // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2004. – № 4. – С. 51–53.
16. Немелкоклеточный рак легкого с поражением бифуркации трахеи: пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи или химиолучевая терапия? / И. А. Дадыев, М. М. Давыдов, М. С. Шогенов и др. // Современная Онкология. – 2018. – № 20. – С. 32–35. – URL: <https://doi.org/10.26442/18151434.2018.4.180161>.
17. Massard, G. Local control of disease and survival following bronchoplastic lobectomy for non-small cell lung cancer. / G. Massard // Eur J Cardiothorac Surg. – 1999. – Vol. 16. – P. 276–282. URL: [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(99\)00233-x](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(99)00233-x).
18. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences / J. Deslauriers, J. Gregoire, L. Jacques et al. // Ann Thorac Surg. – 2004. – Vol. 77. – P. 1152–1156. URL: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.07.040>.
19. Clinical experience with carinal resection. / J. D. Mitchell, D. J. Mathisen, C. D. Wright et al. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 1999. – Vol. 117. – P. 39–53. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(99\)70468-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(99)70468-x).
20. Хирургия трахеи и бронхов / М. И. Перельман, Ю. В. Бирюков, Л. М. Гудовский и др. // Анналы хирургии. – 2001. – № 1. – С. 30–35.
21. Севальчук, А. П. Реконструкция и эндопротезирование трахео-бронхиального дерева при доброкачественных заболеваниях и злокачественных поражениях : дис. ... доктора медицинский наук / А. П. Севальчук. – Краснодар, 2009. – 216 с.
22. Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? / M. de Perrot, E. Fadel, O. Mercier et al. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2006. – Vol. 131. – P. 81–89. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.07.062>.
23. Усовершенствованный способ пластики культи главного бронха после пневмонэктомии / В. А. Порханов, Ф. Г. Назыров, Ш. Н. Худайбергенов и др. // Хирургия. – 2010. – № 5. – С. 53 – 55.
24. Трахео-бронхопластические операции в хирургическом лечении рака легкого / В. Ю. Зуев, Н. П. Кондратьев, А. В. Самойлов и др. // Тюменский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 65 – 67.
25. Wedge bronchoplastic lobectomy for non-small cell lung cancer as an alternative to sleeve lobectomy / S. Y. Park, H. S. Lee, H. J. Jang et al. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2012. – Vol. 143. – P. 825–831. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.057>.
26. Prognostic analysis of the bronchoplastic and broncho-arterioplasty lobectomy of non-small cell lung cancers-10-year experiences of 161 patients / L. L. Zhao, F. Y. Zhou, C. Y. Dai et al. // Journal of thoracic disease. – 2015. – Vol. 7. – P. 2288–2299. URL: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.59>.
27. Эволюция трахео-бронхиальной хирургии / А. Б. Рябов, А. Х. Трахтенберг, О. В. Пикин и др. // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2017. – № 3. – С. 82 – 87.
28. Синев, Е. Н. Бронхопластические лобэктомии с максимальной резекцией бронхиального ствола / Е. Н. Синев, Д. А. Чичеватов // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 31–36.
29. Extended sleeve lobectomy for centrally located non-small-cell lung cancer: a 20-year single-centre experience / T. H. Hong, J. H. Cho, S. Shin et al. // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2018. – Vol. 54. – P. 142–148. – URL: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy011>.
30. Palade E. Bronchus anastomosis after sleeve resection for lung cancer: does the suture technique have an impact on postoperative complication rate? / E. Palade, H. Holdt, B. Passlick // Interactive cardiovascular and thoracic surgery. – 2015. – Vol. 20. – P. 798–804. – URL: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv058>.
31. Чижигов, А. В. Трахеобронхоангиопластические операции в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого. / А. В. Чижигов, В. Ф. Чижигов, П. А. Григорьев // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016. – № С. – С. 7–10.
32. Хирургические вмешательства с циркулярной резекцией бифуркации трахеи при лечении больных со злокачественными новообразованиями бронхов. / Е. В. Левченко, С. М. Ергян, В. А. Шутов, А. С. Барчук // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2016. – № 1 – 2. – С. 16–22.
33. The evolution of bronchoplasty and broncho-angioplasty as treatments for lung cancer: evaluation of 30 years of data from a single institution / T. Nagayasu, N. Yamasaki, T. Tsuchiya et al. // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2016. – Vol. 49. – P. 300–306. – URL: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv065>.
34. Two-Stage Surgery Without Parenchyma Resection for Endobronchial Carcinoid Tumor / O. Pikin, A. Ryabov, V. Sokolov et al. // The Annals of thoracic surgery. – 2017. – Vol. 104. – P. 1846–1851. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.06.050>.

35. Пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого: непосредственные и отдаленные результаты / И. А. Дадыев, М. М. Давыдов, А. Г. Абдуллаев и др. // Современная онкология. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 36-40. URL: <https://doi.org/10.26442/18151434.2018.4.180152>
36. Харченко, В. П. Реконструктивные операции на бронхах и бифуркации трахеи при хирургическом и комбинированном лечении рака легкого / В. П. Харченко, В. Д. Чхиквадзе // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – № 9. – С. 5-12. – URL: <https://doi.org/10.17116/onkolog202090515>.
37. Коротин, Д. П. Метод хирургической профилактики недостаточности культи главного бронха с использованием фибрин-коллагеновой пластины / Д. П. Коротин, А. В. Павлушин, А. А. Артифксова // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 61 – 66.

Сведения об авторах

Д. Н. Пилькевич — кандидат медицинских наук, доцент
С. А. Довбня — врач торакальный хирург
П. М. Хольный — врач торакальный хирург
А. С. Цвиренко — кандидат медицинских наук

Information about the authors

D. N. Pilkevich — MD, Associate professor
S. A. Dovbnya
P. M. Kholnyy
A. S. Tsvirenko — MD

Статья поступила в редакцию 26.05.2021; одобрена после рецензирования 14.09.2021;
принята к публикации 24.09.2021.

The article was submitted 26.05.2021; approved after reviewing 14.09.2021; accepted for publication 24.09.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 53-59.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 53-59

Научная статья
УДК: 616.37-002-083.2
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-53-59

ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В РАННИЙ ПЕРИОД ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Олег Геннадьевич Сивков ¹, Алексей Олегович Сивков ²,
Иван Борисович Попов ³, Евгений Юрьевич Зайцев ⁴

¹ Филиал Томского НМИЦ РАН «Тюменский кардиологический научный центр», Тюмень, Россия

²⁻⁴ АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень, Россия

¹ sivkovog@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7694-9293>

² <https://orcid.org/0000-0003-3682-2789>

³ <https://orcid.org/0000-0002-2917-2709>

⁴ <https://orcid.org/0000-0002-7685-1616>

Аннотация

Введение. Цель работы — оценить зависимость развития непереносимости энтерального питания от формы заболевания и тяжести состояния в раннюю фазу АР с предикторами тяжелого течения. **Материалы и методы.** Проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование. В исследование вошли 64 пациента, из них 31 с тяжелой и 33 с умеренно тяжелой формами заболевания. Критерии непереносимости энтерального питания были: сброс по назогастральному зонду > 500 мл одномоментно или > 500 мл/сут, в сравнении с введенным энтерально за сутки, усиление болевого синдрома, вздутие живота, диарея, тошнота и рвота. С помощью метода логистической регрессии определены показатели, обладающие прогностической значимостью. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. **Результаты.** Балл по АРАСНЕ-II (ОШ — 1,134, 95% ДИ 1,068-1,2, $p=0,01$) и концентрация С-реактивного белка (ОШ — 1,006, 95% ДИ 1,005-1,013, $p=0,001$) независимо влияют на развитие высоких остаточных объемов желудка. Факт операции прогнозирует высокие остаточные объемы желудка (ОШ — 1,821, 95% ДИ 2,529-9,19, $p=0,001$), тошноту и рвоту (ОШ — 2,077, 95% ДИ 1,075-4,012, $p=0,021$). Балл по SOFA ассоциирован с высокими остаточными объемами желудка (ОШ — 1,349, 95% ДИ 1,18-1,539, $p=0,001$), болью (ОШ — 1,203, 95% ДИ 1,065-1,364, $p=0,003$), тошнотой и рвотой (ОШ — 1,167, 95% ДИ 1,028-1,324, $p=0,018$). Умеренно тяжелая форма сопровождается снижением частоты развития высоких остаточных объемов желудка (ОШ — 0,354, 95% ДИ 0,201-0,611, $p=0,001$), боли (ОШ — 0,475, 95% ДИ 0,284-0,795, $p=0,004$), тошноты, рвоты (ОШ — 0,519, 95% ДИ 0,304-0,888, $p=0,018$), вздутия живота (ОШ — 0,342, 95% ДИ 0,193-0,607, $p=0,001$). **Выводы.** Развитие и выраженность непереносимости раннего энтерального питания в ранний период острого панкреатита с предикторами тяжелого течения зависят от тяжести состояния (АРАСНЕ-II), выраженности полиорганной дисфункции (SOFA), факта операции, формы заболевания и концентрации С-реактивного белка. Совместное использование независимых факторов повышает их прогностическую ценность.

Ключевые слова: острый панкреатит, энтеральное питание, непереносимость, остаточный, объем, желудок, тошнота, рвота, вздутие живота.

Для цитирования: Тяжесть заболевания как фактор риска непереносимости энтерального питания в ранний период острого панкреатита / О. Г. Сивков, А. О. Сивков, И. Б. Попов, Е. Ю. Зайцев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 53-59. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-53-59>.

@ Сивков О.Г., Сивков А.О., Попов И.Б., Зайцев Е.Ю., 2021

DISEASE SEVERITY AS A RISK FACTOR FOR ENTERAL FEEDING INTOLERANCE IN THE EARLY PERIOD OF ACUTE PANCREATITIS

Oleg G. Sivkov¹, Aleksey O. Sivkov², Ivan B. Popov², Evgenij Ju. Zajcev²¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia²⁻⁴ Medical and Sanitary Unit «Neftyanik», Tyumen, Russia¹ sivkovog@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7694-9293>² <https://orcid.org/0000-0003-3682-2789>³ <https://orcid.org/0000-0002-2917-2709>⁴ <https://orcid.org/0000-0002-7685-1616>

Abstracts

The purpose of the study was to assess the dependence of development of enteral nutrition intolerance on the disease form and condition severity during early AP with severe progression predictors. **Materials and Methods.** An open randomized controlled study has been carried out. The study included 64 patients, 31 of them having a severe and 33 — moderately severe forms of the disease. The criteria of enteral nutrition intolerance were: discharge via the nasogastric tube > 500ml simultaneously or > 500 ml/day, compared to the amount fed enterally over 24hrs; aggravation of pain; abdominal distension, diarrhea, nausea and vomiting. Indices possessing a predictive value were identified with the help of logit regression. The null hypothesis was rejected at $p < 0.05$. **Results.** The APACHE-II score (OR — 1.134, 95% CI: 1.068-1.2, $p = 0.01$) and CPR concentration (OR — 1.006, 95% CI: 1.005-1.013, $p = 0.001$) affect independently the development of a large gastric residual volume. The fact of surgery predicts large gastric residual volumes (OR — 1.821, 95% CI: 2.529-9.19, $p = 0.001$), nausea and vomiting (OR — 2.077, 95% CI: 1.075-4.012, $p = 0.021$). The SOFA score is associated with large gastric residual volumes (OR — 1.349, 95% CI: 1.18-1.539, $p = 0.001$), pain (OR — 1.203, 95% CI: 1.065-1.364, $p = 0.003$), nausea and vomiting (OR — 1.167, 95% CI: 1.028-1.324, $p = 0.018$). The moderately severe form is accompanied with a lower incidence of large gastric residual volumes (OR — 0.354, 95% CI: 0.201-0.611, $p = 0.001$), pain (OR — 0.475, 95% CI: 0.284-0.795, $p = 0.004$), nausea and vomiting (OR — 0.519, 95% CI: 0.304-0.888, $p = 0.018$), and abdominal distension (OR — 0.342, 95% CI: 0.193-0.607, $p = 0.001$). **Conclusions.** The development and severity of early enteral nutrition intolerance during early acute pancreatitis with severe progression predictors depend on the severity of condition (APACHE-II), extent of multiple organ dysfunction (SOFA), the fact of surgery, form of the disease, and C-reactive protein concentration. A combined use of independent factors increases their predictive value.

Keywords: acute pancreatitis, enteral nutrition, intolerance, gastric residual volume, nausea, vomiting, abdominal distension.

For citation:

Disease severity as a risk factor for enteral feeding intolerance in the early period of acute pancreatitis / O. G. Sivkov, A. O. Sivkov, I. B. Popov, E. Ju. Zajcev // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 53-59. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-53-59>.

ВВЕДЕНИЕ

У большинства пациентов с острым панкреатитом (acute pancreatitis, AP) заболевание протекает в легкой форме и питание через рот может быть начато практически сразу при условии его переносимости [1]. Считается, что энтеральное питание (enteral nutrition, EN) предотвращает бактериальную транслокацию из желудочно-кишечного тракта (gastrointestinal tract, GIT), тем самым снижая риск инфицирования поджелудочной железы и развитие сепсиса [2, 3]. Именно поэтому достаточно большое количество исследований показало превосходство EN над парентеральным [4, 5, 6, 7, 8], что привело к смене парадигмы лечения AP [9]. С целью обновить терминологию и сформировать простую функциональную, клиническую и морфологическую классификацию AP в 2012 г. международная рабочая группа модифицировала существующую классификацию, принятую в 1991 г. в Атланте [10]. Кроме легкой и тяжелой форм острого панкреатита (severe acute pancreatitis, SAP) в новой классификации выделена среднетяжелая форма (moderate severe acute pancreatitis, MSAP). Критерием, разделяющим SAP от MSAP, является

продолжительность полиорганной дисфункции (multiple organ dysfunction, MOD), при SAP она более 48 часов с летальностью до 55%, а у больных MSAP MOD разрешается в течение 48 часов, что сопровождается снижением летальности до 3% [11]. Непереносимость энтерального питания (food intolerance, FI) — это состояние, при котором невозможно поддерживать адекватное энтеральное питание или баланс жидкости и электролитов из-за анатомической проблемы (резекции части кишечника) или физиологического расстройства GIT [12]. Основные клинические проявления FI, высокие остаточные объемы желудка (gastric residual volume, GRV), вздутие живота, диарея, усиление болевого синдрома, тошнота и рвота [13] являются препятствием для быстрого достижения целевых ориентиров нутритивной поддержки. В недавнем исследовании определены факторы, влияющие на развитие FI у пациентов с MSAP: гипертриглицеридемия, SIRS, синдром острого желудочно-кишечного повреждения III степени, инфекция поджелудочной железы, а также время от поступления в стационар до начала энтерального питания [14]. Кроме того, известно, что повыше-

ние уровня липазы более чем в 2,5 раза является предиктором развития непереносимости перорального питания [15]. Отсутствие информации о том, может ли сама форма и тяжесть АР влиять на формирование FI, определяет актуальность нашего исследования.

Цель работы — оценить зависимость развития непереносимости энтерального питания от формы заболевания и тяжести состояния в раннюю фазу АР с предикторами тяжелого течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое рандомизированное контролируемое исследование выполнено в ОПИТ АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени в период с ноября 2012 г. по октябрь 2018 г.

Критерии включения в исследование: диагноз АР и наличие хотя бы одного предиктора тяжелого течения заболевания.

Критерии исключения: возраст более 80 лет, хронические заболевания в терминальной стадии, панкреатогенный шок — лактат > 4 ммоль/л, необходимость использования адреномиметиков для поддержания среднего артериального давления более 70 мм рт. ст.

Диагноз АР устанавливался по характерной клинической картине, подтвержденной лабораторными и инструментальными методами исследования [10]. В качестве предикторов, ассоциирующихся с развитием тяжелых форм АР, применяли С-реактивный белок (C-reactive protein, CRP) > 150 мг/л, тяжесть по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II > 8 и тяжесть по шкале SOFA > 2 баллов [16]. Выбор метода введения EN, нозогастральный или постпилорический, осуществлен методом «конвертов» в соотношении 1:1.

В исследование были включены 64 пациента, из них 31 — с SAP и 33 — с MSAP.

Зонд для постпилорического питания устанавливался эндоскопически. Смесь для EN была стандартной изокалорической, обогащенной пищевыми волокнами (Нутрикомп Стандарт Файбер, ББраун, Германия). В группе с постпилорическим

питанием дополнительно устанавливали назогастральный зонд с целью декомпрессии желудка. Питательную смесь в зонд вводили непрерывно, капельно. Объем питания в первые сутки был 250 мл в обеих группах с ежедневным повышением с учетом переносимости на 250 мл/сут. Весь планируемый объем питания распределяли на сутки. У пациентов с назогастральным введением нутриентов каждые шесть часов проводили его остановку на 1-2 часа, зонд оставался открытым для определения остаточного объема, а в группе с постпилорическим установленный в желудок зонд был всегда открыт.

В качестве критериев FI были: сброс по назогастральному зонду > 500 мл одномоментно или > 500 мл/сут., в сравнении с введенным за этот период энтерально, усиление болевого синдрома, вздутие живота, диарея (жидкий стул более трех раз в стуки), тошнота и рвота. При возникновении явлений непереносимости скорость введения смеси уменьшали на 50% или прекращали. В дальнейшем после купирования симптомов FI скорость постепенно увеличивали до необходимой.

Всем, кто был прооперирован в период наблюдения, выполнена операция дренирования брюшной полости лапароскопическим доступом под тотальной внутривенной анестезией с миоплегией и ИВЛ.

Статистическая обработка материала выполнена пакетом программ SPSS-22. После проверки на нормальность распределения с применением критерия Шапиро-Уилка результаты были представлены в виде среднего значения со среднее квадратичным отклонением $M \pm \sigma$ или медианы с квартилями $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для сравнения групп использованы параметрические и непараметрические критерии. С помощью логистической регрессии выделены показатели, обладающие прогностической значимостью. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сформированные группы с SAP и MSAP были сопоставимы по возрасту (табл. 1).

Таблица 1

Частота развития непереносимости питания в ранний период острого панкреатита с предикторами тяжелого течения

Показатель	SAP ^a (n=31)	MSAP ^b (n=33)	P=	Все пациенты (n=64)
Пол, м/ж	21/10	18/15	-	39/25
Возраст, лет	41(35,5;57)	42,16±12,9	0,518e	42(33,5;56,0)
Шапиро-Уилка, p	0,032	0,09	-	0,006
Операций, %	90,32	63,63	0,012g	75
ИВЛ > 12 но < 24 ч, больных ^c	4	4	-	8
GRVd, %	70,96	42,42	0,021g	56,25
боль, %	74,19	54,54	0,102g	64,06
тошнота рвота, %	64,51	48,48	0,196g	56,25
вздутие, %	67,74	42,42	0,042g	54,68
диарея, %	12,9	30,30	0,092g	21,87

Примечание: а — SAP — острый тяжелый панкреатит, b — средней степени тяжести острый панкреатит, c — искусственная вентиляция легких, не связанная с анестезиологическим пособием продолжительностью более 12 ч, но менее 24 ч, d — остаточный объем желудка, e — U-критерий Манна — Уитни, f — Хи — квадрат Пирсона.

Больным со среднетяжелой формой статистически значимо меньше выполнено дренирующих операций на брюшной полости. В группе с MSAP статистически реже встречаются высокие оста-

точные объемы желудка и вздутие живота. В таблице 2 показана динамика регистрируемых параметров на протяжении 5 суток наблюдения.

Таблица 2

Тяжесть состояния, полиорганная дисфункция, факт проведения операции и клинические проявления непереносимости питания у больных в раннюю фазу АР

Параметр	форма заболевания		1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки	p=
APACHE-II ^a	SAP ^e	балл	7,32±3,99	10,12±4,28	9,67±5,36	8,9±4,95	8,09±4,59	0,12 ^h
		Шапиро-Уилка, p	0,301	0,793	0,476	0,212	0,167	
	MSAP ^f	балл	4(3;8)	6,03±3,69	5,12±3,05	4(2;6)	4(2;5)	0,193 ⁱ
			0,001	0,097	0,261	0,043	0,007	
		p=	0,014 ^j	0,001 ^k	0,001 ^k	0,001 ^j	0,001 ^j	
	AP ^g	балл	5(3;8,5)	7,89±4,46	6(4;11)	6(4;10)	5(2;8,5)	0,024 ⁱ
SOFA ^b		Шапиро-Уилка, p	0,001	0,103	0,018	0,004	0,003	
	SAP	балл	2(1;3)	3(2;4)	2(2;5)	2(1;4)	2(0;4)	0,119 ⁱ
		b	0,001	0,065	0,038	0,023	0,005	
	MSAP	балл	2(1;2)	1(0;2)	0,5(0;2)	2(0;1)	0(0;1)	0,027 ⁱ
			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
		p=	0,194 ^j	0,001 ^j	0,001 ^j	0,001 ^j	0,001 ^j	
CRP ^c	AP	балл	2(1;2)	2(0,5;4)	2(0;4)	1(0;2)	1(0;2)	0,009
		Шапиро-Уилка, p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
	SAP	балл	87,68±51,82	181(159,5;200,5)	200(181;226)	194,94±51,5	174(164;214,5)	<0,001 ⁱ
		Шапиро-Уилка, p	0,334	0,011	0,04	0,208	0,007	
	MSAP	балл	78(23,4;125)	182(142;204)	151(133;178)	133(107;162)	99,9(76;140)	<0,001 ⁱ
			0,016	0,001	0,002	0,002	<0,001	
Операция		p=	0,668 ^j	0,778 ^j	<0,001 ^j	<0,001 ^j	<0,001 ^j	
	AP	балл	79,75(32,82;127)	181,5(151;203)	179,5(150;204)	163,49±62,16	144,68±73,79	<0,001 ⁱ
		Шапиро-Уилка, p	0,008	0,001	0,014	0,158	0,161	
	SAP	%	0	22,5	41,9	19,35	6,45	0,001 ^m
	MSAP	%	0	23,5	20,5	14,7	2,9	0,002 ^m
		p=	-	0,875	0,074	0,656	0,607 ^m	
GRV ^d	AP	%	0	23,43	31,25	17,18	4,68	0,001 ^m
	SAP	%	19,35	25,80	58,06	22,58	25,80	0,006 ^l
	MSAP	%	5,88	26,47	26,47	2,94	2,94	0,003 ^m
		p=	0,141 ^m	0,894 ^l	0,013 ^l	0,025 ^m	0,012 ^m	
Боль	AP	%	12,5	26,5625	42,1875	12,5	14,0625	<0,001
	SAP	%	32,25806	32,25806	45,16129	38,70968	16,12903	0,459 ^l
	MSAP	%	30,30303	9,090909	33,33333	6,060606	15,15152	0,591 ^m
		p=	0,866 ^l	0,03 ^m	0,332 ^l	0,002 ^m	1,0 ^l	
Тошнота рвота	AP	%	31,25	20,3125	39,0625	21,875	15,625	0,019 ^l
	SAP	%	32,25806	22,58065	45,16129	25,80645	16,12903	0,561 ^l
	MSAP	%	18,18	18,18	27,27	12,12	9,09	0,990 ^m
		p=	0,218 ^l	0,662 ^l	0,136 ^l	0,161 ^l	0,468 ^m	
	AP	%	25	20,3125	35,9375	18,75	12,5	0,024

Вздутие живота	SAP	%	25,80645	29,03226	48,3871	32,25806	12,90323	0,362
	MSAP	%	21,21212	15,15152	15,15152	3,030303	9,090909	0,762 ^m
		p=	0,665 ^l	0,179 ^l	0,003 ^l	0,002 ^m	0,704 ^m	
	AP	%	23,4375	21,875	31,25	17,1875	10,9375	0,058
диарея	SAP	%	3,225806	0	3,225806	6,451613	3,225806	0,562 ^m
	MSAP	%	12,12121	0	3,030303	9,090909	12,12121	0,794 ^m
		p=	0,356 ^m	-	1,0 ^m	1,0 ^m	0,356 ^m	
	AP	%	7,8125	0	3,125	7,8125	7,8125	0,091 ^m

Примечание: a — Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, b — Sequential Organ Failure Assessment, c — С-реактивный белок, d — остаточный объем желудка, — назогастральное питание; e — тяжелое течение острого панкреатита, f — средне-тяжелая форма острого панкреатита, g — пациенты с тяжелой и средне-тяжелой формой острого панкреатита, h — ANOVA, i — критерий Краскела — Уоллиса, j — U-критерий Манна — Уитни, k — t-критерий Стьюдента, l — хи-квадрат Пирсона, m — точный критерий Фишера.

Из результатов (табл. 2) видно, что в группе SAP балл по APACHE II, SOFA на протяжении всего периода, а концентрация СРБ только начиная с третьих суток статистически больше, чем у пациентов с MSAP. Боль, GRV, вздутие живота в некоторые дни статистически чаще встречается у пациентов с SAP. С помощью метода логистической регрессии выделены переменные, которые независимо влияют на риск развития симптомов FI (табл. 3). Из представленных результатов видно, что концентрация CRP не обладает разграничительной способностью. Высокий балл шкал APACHE II, SOFA, а

также тяжелая форма заболевания способствуют развитию высоких GRV. Кроме этого, балл по SOFA независимо влияет на развитие боли, тошноты и рвоты. При тяжелой форме AP чаще развивается боль и вздутие живота.

С помощью логистической регрессии и обратного пошагового метода Вальда, при условии, что изначально были включены все четыре предиктора — APACHE-II, SOFA, CRP, форма заболевания отобраны модели с наибольшим процентом правильных ответов прогноза для зависимых переменных (табл. 4).

Таблица 3
Прогностическая значимость факторов риска развития непереносимости питания (логистическая регрессия)

Зависимые переменные		Независимые переменные				
		APACHE II ^a	SOFA ^b	СРБ ^c	SAP/MSAP ^d	Операция
GRV ^e	ОШ	1,134	1,349	1,006	0,354	4,821
	95%ДИ	1,068-1,204	1,183-1,539	1,005-1,013	0,201-0,622	2,529-9,190
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
боль	ОШ	1,044	1,203	1,003	0,475	1,384
	95%ДИ	0,987-1,104	1,065-1,364	1,0-1,007	0,284-0,795	0,708-2,704
	p	0,131	0,003	0,059	0,004	0,349
тошнота рвота	ОШ	1,051	1,167	1,003	0,519	2,077
	95%ДИ	0,992-1,113	1,028-1,324	0,999-1,06	0,304-0,888	1,075-4,012
	p	0,092	0,018	0,145	0,015	0,021
вздутие живота	ОШ	1,054	1,209	2,963	0,342	1,141
	95%ДИ	0,994-1,118	1,063-1,375	0,84-10,455	0,193-0,607	0,548-2,379
	p	0,082	0,004	0,096	0,001	0,726
диарея	ОШ	0,91	0,863	0,994	0,116	0,332
	95%ДИ	0,803-1,032	0,642-1,160	0,987-1,001	0,809-6,841	0,043-2,563
	p	0,123	0,3	0,108	0,101	0,216

Примечание: a — Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, b — Sequential Organ Failure Assessment, c — С-реактивный белок, d — тяжелая/среднетяжелая формы острого панкреатита, e — остаточный объем желудка.

Оптимальные прогностические модели развития непереносимости питания (логистическая регрессия, обратный, пошаговый метод Вальда)

Зависимые переменные	Независимые переменные	P	Se ^a	Sp ^b	% точных ответов
GRV ^c	SOFA ^e , SAP/MSAP ^f , операция	<0,001	93,9	42,5	80,6
Боль	SOFA, SAP/MSAP	0,012	100	4,3	71,0
тошнота рвота	SAP/MSAP	0,042	100	0	72,7
вздутие	SOFA, SAP/MSAP, CRP ^g	0,029	99,1	2,4	72,7
диарея	SAP/MSAP	0,223	100	0	96,1

Примечание: а — чувствительность, b — специфичность, c — остаточный объем желудка, d — Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, e — Sequential Organ Failure Assessment, f — тяжелая/средне-тяжелая формы острого панкреатита, g — С-реактивный белок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Не так давно одним из главных опасений и противопоказаний для инициации раннего EN у пациентов с AP служило предположение, что оно может усилить внешнесекреторную функцию железы, так как было известно, что все формы EN у здоровых людей стимулируют ее [17, 18]. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что у пациентов с AP скорость секреции ферментов поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку в ответ на EN не только значительно ниже, чем у здоровых, но и обратно пропорциональна тяжести AP [19]. Обнаруженная закономерность аргументирует возможность EN при AP. Следующим шагом после иницирования EN является определение возможности систематического повышения его объема для достижения целевого значения, которое для больных в критическом состоянии в первые трое суток не должно превышать 70%, а в последующем — 70-100% от должного [20]. Знание о факторах, способных повлиять на развитие FI, позволяет избежать несоответствующего увеличения количества и скорости введения EN, что в конечном итоге ускорит достижение целевого объема питания. В нашем исследовании наибольшей прогностической способностью моновариантно обладали два фактора — SOFA и форма заболевания. Полученные результаты не противоречат исследованию, в котором выраженность MOD, оцененная с помощью системы SOFA, независимо влияла на частоту развития высоких значений GRV [21]. На втором месте по прогностической эффективности идет факт операции. В день ее проведения чаще развиваются высокие GRV, тошнота и рвота, это не противоре-

чит существующим исследованиям, в которых одной из главных причин формирования FI является сама операция, особенно на органах брюшной полости [22, 23]. Наименьшей прогностической способностью в нашем исследовании обладали балл по шкале APACHE II и концентрации CRP. Значения этих показателей позволяли прогнозировать только развитие высоких GRV и не представляли ценности в качестве предикторов развития других симптомов FI. Примерно такие же результаты в отношении шкалы APACHE II получены в недавнем проведенном исследовании Gungabissoon U. с соавторами [24]. Наибольшей предсказательной способностью в отношении развития IF обладают модели, в которых используется сочетание независимых предикторов. Их оптимальные комбинации представлены в таблице 4. Выявленные в нашей работе закономерности позволяют прогнозировать FI при AP, что способствует объективизации возможности полноценного EN, так как его эффективность определяется не строгим соблюдением протокола с ненадлежащим увеличением объема, а коррективкой с учетом его переносимости [25, 26].

ВЫВОДЫ

Развитие и выраженность непереносимости раннего энтерального питания в ранний период острого панкреатита зависит от многих факторов и их сочетания. Тяжесть состояния, оцененная баллами APACHE II, выраженность полиорганной дисфункции SOFA, факт операции, форма заболевания и концентрация CRP позволяют прогнозировать непереносимость раннего энтерального питания, а при их совместном использовании их прогностическая ценность возрастает.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study / Eckerwall G. E., Tingstedt B. B., Bergenzaun P. E., Andersson R. G. // Clin Nutr. 2007 Dec;26(6):758-63. doi: 10.1016/j.clnu.2007.04.007.
2. Acute pancreatitis / Boxhoorn L., Voermans R. P., Bouwense S. A. [et al.] // Lancet. 2020 Sep 5;396(10252):726-734. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6.
3. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis / Li X. Y., He C., Zhu Y., Lu N. H. // World J Gastroenterol. 2020 May 14;26(18):2187-2193. doi: 10.3748/wjg.v26.i18.2187.
4. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis / Petrov M. S., Loveday B. P., Pylypchuk R. D. [et al.] // Br J Surg. 2009 Nov;96(11):1243-52. doi: 10.1002/bjs.6862. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials / Petrov M. S., van Santvoort H. C., Besselink M. G. [et al.] // Arch Surg. 2008 Nov;143(11):1111-7. doi: 10.1001/archsurg.143.11.1111.
5. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial / Kalfarentzos F., Kehagias J., Mead N. [et al.] // Br J Surg. 1997 Dec;84(12):1665-9. Critical care of the patient with acute pancreatitis / Hasibeder W. R., Torgersen C., Rieger M., Dünser M. // Anaesth Intensive Care. 2009 Mar;37(2):190-206. doi: 10.1177/0310057X0903700206.
6. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity

- in acute pancreatitis / Windsor A. C., Kanwar S., Li A. G. [et al.] // Gut. 1998 Mar;42(3):431-5. –doi: 10.1136/gut.42.3.431.
7. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach / Trikudanathan G., Wolbrink D. R.J., van Santvoort H. C., [et al.] // Gastroenterology. 2019 May;156(7):1994-2007.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.269.
8. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C. [et al.] // Gut. 2013 Jan;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779
9. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis / Buter A., Imrie C. W., Carter C. R. [et al.] // Br J Surg. 2002;89:298–302
10. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems / Reintam Blaser A., Malbrain M. L., Starkopf J. [et al.] // Intensive Care Med. 2012 Mar; 38(3):384-94. doi: 10.1007/s00134-011-2459-y
11. Bevan M. G., Asrani V., Petrov M. S. The oral refeeding trilemma of acute pancreatitis: what, when and who? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(10):1305-1312
12. Li H., Yang Z., Tian F. Risk factors associated with intolerance to enteral nutrition in moderately severe acute pancreatitis: A retrospective study of 568 patients. Saudi J Gastroenterol. 2019;25(6):362-368. doi:10.4103/sjg.SJG_550_18
13. Incidence and predictors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / Bevan M. G., Asrani V. M., Bharmal S. [et al.] // Clin Nutr. 2017 Jun;36(3):722-729. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.006.
14. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. S. // Am J Gastroenterol. 2013 Sep;108(9):1400-15; 1416. doi: 10.1038/ajg.2013.218.
15. Physiological effects of enteral and parenteral feeding on pancreaticobiliary secretion in humans / O'Keefe S. J., Lee R. B., Anderson F. P. [et al.] // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003 Jan;284(1):G27-36. doi: 10.1152/ajpgi.00155.2002. Enteral feeding without pancreatic stimulation / Kaushik N., Pietraszewski M., Holst J. J., O'Keefe S. J. // Pancreas. 2005 Nov;31(4):353-9. doi: 10.1097/01.mpa.0000183374.11919.e5.
16. Trypsin secretion and turnover in patients with acute pancreatitis / O'Keefe S. J., Lee R. B., Li J. [et al.] // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005 Aug;289(2):G181-7. doi: 10.1152/ajpgi.00297.2004. Epub 2005 Feb 10.
17. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit / Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. [et al.] // Clin Nutr. 2019. Vol. 38. № 1. P. 48-79.
18. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis / Chang Y. S., Fu H. Q., Xiao Y. M., Liu J. C. // Crit Care. 2013 Jun 20;17(3):R118. doi: 10.1186/cc12790.
19. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention / Venara A., Neunlist M., Slim K. [et al.] // J Visc Surg. 2016 Dec;153(6):439-446. doi: 10.1016/j.jvisurg.2016.08.010.
20. Patterns of gastrointestinal recovery after bowel resection and total abdominal hysterectomy: pooled results from the placebo arms of alvimopan phase III North American clinical trials / Wolff B. G., Viscusi E. R., Delaney C. P. [et al.] // J Am Coll Surg. 2007 Jul;205(1):43-51. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.026.
21. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness / Gungabissoon U., Hacquoil K., Bains C. [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015 May;39(4):441-8. doi: 10.1177/0148607114526450.
22. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications / Mentec H., Dupont H., Bocchetti M. [et al.] // Crit Care Med. 2001;29:1955–1961. doi: 10.1097/00003246-200110000-00018.
23. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial / Ibrahim E. H., Mehringer L., Prentice D. [et al.] // J Parenter Enter Nutr. 2002;26:174–181. doi: 10.1177/0148607102026003174.

Сведения об авторах

О. Г. Сивков — кандидат медицинских наук
 А. О. Сивков
 И. Б. Попов — кандидат медицинских наук
 Е. Ю. Зайцев — доктор медицинских наук

Information about the authors

O. G. Sivkov — MD
 A. O. Sivkov
 I. B. Popov — MD
 E. Ju. Zajcev — Doctor of Science (Medicine)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 30.07.2021; одобрена после рецензирования 11.08.2021;
 принята к публикации 24.09.2021.
 The article was submitted 30.07.2021; approved after reviewing 11.08.2021;
 accepted for publication 24.09.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 60-66.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 60-66

Научная статья

УДК: 614.2

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-60-66

АНАЛИЗ АРХИТЕКТУРНО-ПЛАНИРОВОЧНЫХ РЕШЕНИЙ СИСТЕМ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Альберт Ахметович Курмангулов¹, Наталья Семеновна Брынза²,
Юлия Сергеевна Решетникова³

¹⁻³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Тюмень, Россия

¹ kurmangulovaa@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>

² brynzans@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>

³ reshetnikovays@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>

Аннотация

Введение. В настоящее время визуализация признается одним из основных критериев качества пространства новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. **Цель исследования** — установить особенности архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. **Материалы и методы.** Объектами исследования стали системы визуализации 94 медицинских организаций из семи субъектов Российской Федерации, в которых очно изучались все имеющиеся внутренние и внешние визуальные элементы. За основу оценки систем визуализации был взят авторский чек-лист по методике ALIDS из 50 показателей, объединенных по общности характеристик в пять блоков: архитектурно-планировочные и дизайнерские решения, передаваемая информация, уровни и способы визуализации. Блок «Архитектурно-планировочные решения» был представлен 10 параметрами. По каждому критерию выставлялась номинальная дихотомическая балльная оценка. **Результаты.** Общие архитектурно-планировочные решения систем визуализации медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, находятся на удовлетворительном уровне ($6,3 \pm 1,8$ балла). Наибольшее соответствие среди архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций установлено в характеристиках безопасности (93%), чистоты (88%) и эргономики расположения (79%) элементов, наименьшее — в наличии общих инфографических схем (9%) и маршрутизации (3%). Уровень архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций коррелирует со сложностью архитектурного плана зданий ($r = -0,423$; $p < 0,05$) и оценкой пациентов комфортности условий предоставления услуг ($r = 0,345$; $p < 0,01$). **Дискуссия.** Совершенствование систем визуализации путем улучшения архитектурно-планировочных решений элементов может привести к существенному снижению основных и дополнительных видов потерь бережливого производства как со стороны пациентов, так и со стороны медицинского персонала. **Заключение.** Одной из главных проблем организации систем визуализации в медицинских организациях является отсутствие общих карт со строениями, указателями входов и других объектов прилегающей территории. Отсутствие на большинстве схем знака позиционирования приводит к более длительной ориентировке в пространстве, а в случае размещения элементов системы визуализации в местах принятия решения — пересечению потоков пациентов и повышению риска нарушений безопасности.

Ключевые слова: навигация, визуализация, новая модель медицинской организации, национальный проект, федеральный проект, совершенствование, квалиметрия, бережливое производство.

Для цитирования: Курмангулов, А. А. Анализ архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций / А. А. Курмангулов, Н. С. Брынза, Ю. С. Решетникова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 60-66. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-60-66>.

@ Курмангулов А.А., Брынза Н.С., Решетникова Ю.С., 2021

ANALYSIS OF ARCHITECTURAL AND PLANNING SOLUTIONS FOR VISUALIZATION SYSTEMS OF MEDICAL ORGANIZATIONS

Albert A. Kurmangulov¹, Natalya S. Brynza², Yuliya S. Reshetnikova³¹⁻³ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia¹ kurmangulovaa@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>² brynzans@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>³ reshetnikovays@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>

Abstracts

Introduction. Currently, visualization is recognized as one of the main criteria for the quality of space of the new model of a medical organization providing primary health care. Purpose of the study to establish the features of architectural and planning solutions for visualization systems of medical organizations providing primary health care. **Materials and methods.** The object of the study was the visualization systems of 94 medical organizations from seven constituent entities of the Russian Federation, in which all available internal and external visual elements were studied in person. As a basis for assessing visualization systems, the author's checklist was taken according to the ALIDS method of 50 indicators, united by common characteristics in five blocks: architectural planning and design solutions, transmitted information, levels and methods of visualization. The block «Architectural and planning solutions» was represented by 10 parameters. A nominal dichotomous score was assigned for each criterion. **Results.** The general architectural and planning solutions of visualization systems of medical organizations providing primary health care are at a satisfactory level ($6,3 \pm 1,8$ points). The greatest correspondence among the architectural and planning solutions of visualization systems of medical organizations was found in the characteristics of safety (93%), cleanliness (88%) and ergonomics of the location (79%) of elements, the least — in the presence of general infographic schemes (9%) and routing (3%). The level of architectural and planning solutions for visualization systems of medical organizations correlates with the complexity of the architectural plan of buildings ($r = -0,423$; $p < 0,05$) and the patients' assessment of the comfort of the conditions for providing services ($r = 0,345$; $p < 0,01$). **Discussion.** Improving visualization systems by improving the architectural and planning solutions of elements can lead to a significant reduction in the main and additional types of losses in lean production both on the part of patients and on the part of medical personnel. **Conclusion.** One of the main problems of organizing visualization systems in medical organizations is the lack of common maps with buildings, signs of entrances and other objects of the adjacent territory. The absence of a positioning sign on most schemes leads to a longer orientation in space, and in the case of placing the elements of the visualization system at the decision-making points, the intersection of patient flows and an increase in the risk of security breaches.

Keywords: navigation, visualization, a new model of a medical organization, a national project, a federal project, improvement, quality, lean production.

For citation:

Kurmangulov, A. A. Analysis of architectural and planning solutions for visualization systems of medical organizations / A. A. Kurmangulov, N. S. Brynza, Yu. S. Reshetnikova // Ural medical journal. – 2021 – Vol. 20 (4). – P. 60-66. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-60-66>.

ВВЕДЕНИЕ

Визуализация данных находит широкое применение в различных областях медицины [1, 2]. При этом метод визуализации признается одним из основных инструментов бережливого производства — управленческой концепции, активно внедряемой в последние годы в систему здравоохранения Российской Федерации [3]. Навигационная система и система информирования являются важными составляющими системы визуализации и критериями качества пространства зданий медицинского назначения, закрепленными законодательно в качестве показателей новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» [4, 5]. Основная функция навигационной системы заключается в создании комфортных условий пребывания пациентов в медицинском учреждении с возможностью быстрой ориентации в пространстве и самостоятельного выбора оптимального маршрута передвижения по зданию и (или)

прилегающей территории медицинской организации [3, 5]. Система информирования направлена на эффективное информационное сопровождение на пути следования пациента от входа на территорию медицинской организации до необходимого кабинета [6]. Характеристика систем визуализации складывается из архитектурно-планировочных и дизайнерских решений, передаваемой информации, уровней и способов визуализации [5]. В то же время доказательная квалиметрия систем визуализации объектов здравоохранения в настоящий момент в мировой и отечественной научной литературе не представлена [7, 8].

Разработка количественных и качественных критериев оценки навигационных и информационных указателей требует комплексного подхода с обязательным учетом особенностей сложившейся ситуации в области архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских учреждений Российской Федерации [5, 9]. В 2019 году Министерством здравоохранения Российской Федерации было опубликовано методиче-

ское пособие «Эффективная система навигации в медицинской организации», которое стало первым серьезным шагом к формированию единых принципов визуализации в объектах здравоохранения. В то же время в контексте институционального пространства в медицинском сообществе организаторов здравоохранения до сих пор существует потребность экспликации и систематизации основных требований к оценке визуализации и понимания особенностей размещения в эксплуатации визуальных элементов в государственных и муниципальных медицинских организациях.

Цель исследования — установить особенности архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали системы визуализации 94 медицинских организаций первичного звена здравоохранения, расположенных на территории семи субъектов Российской Федерации: Тюменской области (n=23), Калининградской области (n=18), Челябинской области (n=13), Свердловской области (n=13), Красноярского края (n=12), Новгородской области (n=7), г. Санкт-Петербурга (n=4), Курганской области (n=4). В качестве основы квалитетической оценки систем визуализации медицинских организаций выступал чек-лист по авторскому методу ALIDS (версия 1.0), название которого является акронимом, включающим начальные буквы пяти английских слов — блоков оценки системы визуализации: Architecture (Архитектура), Levels (Уровни), Information (Информация), Design (Дизайн) и Sensitivity (Чувствительность) (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021660423 «Способ оценки навигационных систем медицинских организаций по методу ALIDS», авторы Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Брынза Н.С.). Данный метод прошел все этапы теоретической и клинической валидации и активно используется на практике организаторами здравоохранения с 2018 года. Метод ALIDS представляет собой перечень пошаговых действий, основанных на оценке 50 параметров, из которых 10 позволяют изучить особенности архитектурно-планировочной организации систем визуализации. По каждому критерию в ходе исследования выставлялась номинальная дихотомическая балльная оценка (0 баллов — неполное (частичное) соответствие либо полное несоответствие, 1 балл — полное соответствие) с возможностью при необходимости (сомнение, уточнение, вопрос и т. п.) указания комментария аудитора. Экспертиза одной медицинской организации проводилась минимум двумя аудиторами, авторами данной работы, путем очной одновременной оценки с фотофиксацией всех визуальных элементов на прилегающей территории и в здании объекта здравоохранения. Интерпретация полученных результатов оценки всей системы визуализации медицинской организации и отдельных блоков проводилась по схеме: ≤ 50 баллов — неудовлетворительный уровень системы визуализации; 51–70 баллов — удовлетворительный уровень системы визуализации; 71–85 баллов — хороший уровень системы визуализации; ≥ 86 баллов — отличный уровень системы визуализации. Аудит поликлинических учреждений проводился в течение 2018–2021 годов.

В целях соответствия законодательству Российской Федерации в сфере охраны частной жизни гражданина, охраны изображения гражданина и соблюдения врачебной тайны каждая представленная в статье фотография проходила этап компьютерной обработки с техническим и структурным редактированием, включая удаление изображений посетителей и других деталей, способствующих персонификации посетителей, а также регулированием основных идентификационных данных (название, логотип и др.) медицинских организаций.

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 10.0. Нормальность распределения значений параметров оценивалась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты были представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение в случае балльной оценки и в виде относительной величины в процентах в случае определения удельного веса объектов исследования с изучаемой вариантой показателя. Для дальнейших расчетов использовали методы параметрической статистики: t-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона (r). Критический уровень значимости (p-value) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех медицинских организациях, принявших участие в исследовании (100%; 94/94), были обнаружены те или иные элементы системы визуализации. Общий уровень организации систем визуализации объектов здравоохранения составил $44,0 \pm 15,7$ балла с правосторонней асимметрией распределения признака (коэффициент асимметрии A_s равен -0,131), уровень блока «Архитектурно-планировочные решения» — $6,3 \pm 1,8$ балла без статистически значимых различий ($p > 0,05$) в значениях блока между учреждениями различной плановой мощности, территориальной принадлежности и организационно-правовой формы собственности. Больше половины объектов здравоохранения (59,6%; 56/94) показали итоговое интегральное значение оценки систем визуализации ниже 50 баллов, что соответствует неудовлетворительному уровню. Коэффициент вариации интегрального значения блока «Архитектурно-планировочные решения» оказался равным 28,6%, что свидетельствует о средней однородности уровня архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций Российской Федерации.

Максимальный уровень соответствия архитектурно-планировочных решений систем визуализации чек-листу установлен в критерии безопасности размещения элементов. В абсолютном большинстве медицинских организаций (92,6%; 87/94) элементы систем визуализации были расположены безопасно для персонала, пациентов и других посетителей, а риск травмоопасных ситуаций (удары, падения, ранения и др.), связанных с расположением элементов систем визуализации, расценивался как минимальный.

По проценту медицинских организаций, соответствующих чек-листу методу ALIDS, на втором месте оказался критерий «Поддержание соответствующего уровня чистоты» (88,3%; 83/94). В группу с хорошими показателями соответствия вошли критерии эргономичности расположения

системы визуализации. Информационные и навигационные элементы в большинстве анализируемых медицинских организаций (78,7%; 74/94) были расположены доступно для восприятия с учетом требований освещенности, оптимального уровня от пола и наклона. В то же время в 27,7% (26/94) медицинских учреждений определялись нарушения в виде полного или частичного перекрытия указателей (стендов, табличек, баннеров и др.) окружающими предметами: мебелью (34,6%; 9/26), дверьми (23,1%; 6/26), оборудованием (11,5%; 3/26), растениями (7,7%; 2/26) и др. Наиболее частыми причинами подобной ошибки являлись нарушения проектирования расположения системы визуализации (логистика элементов) и несовершенная организация внутренних пространств объектов здравоохранения. На рисунке 1 показан холл взрослой поликлиники в Свердловской области, в котором часть навигационного стенда перекрывалась инфоматом, что затрудняло прочтение посетителями надписей на стенде.



Рис. 1. Перекрывание части навигационного стенда инфоматом (Свердловская область)

Хорошим уровнем (75,5%; 71/94) соответствия чек-листу характеризовался критерий цветового выделения систем визуализации. В то же время в 41,5% (39/94) медицинских организаций элементы системы визуализации были представлены бликующими при освещении материалами. В 66,0% (62/94) объектах здравоохранения системы визуализации были представлены материалами с высокой износостойкостью, на элементах отсутствовали грубые потертости, стирание красок и выцветание.

В ходе аудита было установлено, что в 35,1% (33/94) медицинских организаций не соответствовали целевому значению критерия «Организация навигации в медицинской организации» новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Так, в 38,5% (25/65) медицинских организаций при входе на этаж с лестничной площадки (при расположении в пространстве с вертикальными коммуникациями) и в 23,9% (11/46) медицинских организаций в лифтовых холлах (при наличии лифта) отсутствовали какие-либо навигационные элементы.

Одним из критериев оценки архитектурно-планировочных решений системы визуализации медицинской организации является наличие

на общих схемах знака позиционирования, например, «Вы находитесь здесь», «Ваше местоположение», «Вы здесь» и т. п. Однако только в 19,2% (18/94) зданий медицинского назначения данный знак присутствовал на навигационных элементах. Пример отсутствия какого-либо идентификатора места положения человека на достаточно сложной с точки зрения архитектурного плана схеме медицинского центра представлен на рисунке 2.

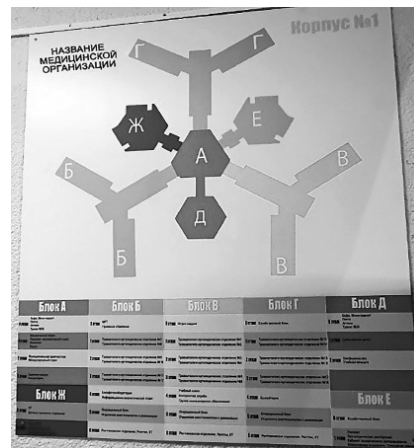


Рис. 2. Отсутствие на навигационном стенде знака «Вы находитесь здесь» (Курганская область)

Лишь в 8,5% (8/94) медицинских организаций на стендах для отображения прилегающей территории использовались объемные модели построек (3D схемы), которые существенно облегчают ориентировку в пространстве. На рисунке 3 показан пример общей карты медицинского комплекса в Челябинской области с планировочной композиционной схемой территории, позволяющей за счет визуализации высоты и внешнего облика зданий произвести быструю ориентировку в пространстве и построить маршрут перемещения по территории до нужного здания.



Рис. 3. Использование объемных моделей зданий для общей схемы медицинской организации (Челябинская область)

Наименьший процент (3,2%; 3/94) соответствия чек-листу по методу ALIDS был установлен в отношении критерия «На навигационных элементах промежуточного и внешнего уровней навигации указана информация об основных маршрутах для посетителей». На рисунке 4 продемонстрирован один из примеров, где на общей схеме прилегающей территории комплекса зданий медицинского профиля показаны пути перемещения людей между зданиями к определенным входам.



Рис. 4. Отражение маршрутов перемещения пешеходов по прилегающей территории (Тюменская область)

Для выявления ассоциированных с уровнем архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций факторов был проведен корреляционный анализ (табл. 1). Гипотеза о наличии взаимосвязей между степенью «проблематичности» здания медицинской организации (приспособленное помещение, жилое здание, большая этажность) и качеством архитектурно-планировочных решений системы визуализации не подтвердилась ($p > 0,05$). Также не удалось установить какую-либо ассоциацию данных чек-листа ALIDS по первому блоку со степенью удаленности здания медицинской организации от географического центра населенного пункта и общей площадью здания ($p > 0,05$). Единственная статистически значимая обратная корреляция средней силы была выявлена между уровнем архитектурно-планировочных решений и степенью сложности архитектурного плана медицинской организации ($r = 0,423$; $p < 0,05$), ранжированного балльно: 1 балл — простой, однокоридорный тип здания; 2 балла — простая, центрическая композиционная схема; 3 балла — сложная, зальная планировка; 4 балла — комплексная, секционная схема планировки; 5 баллов — комплексная, смешанная планировка.

Таблица 1

Уровень корреляции общего балла раздела «Архитектурно-планировочные решения» чек-листа ALIDS с факторами структуры и расположения зданий медицинских организаций

Показатель	r	p
Расположение здания медицинской организации в приспособленном помещении	0,119	$p > 0,05$
Расположение здания медицинской организации в жилом здании	0,198	$p > 0,05$
Количество этажей здания медицинской организации	-0,074	$p > 0,05$
Сложность архитектурного плана медицинской организации	-0,423	$p < 0,05$
Наличие филиалов медицинской организации	-0,021	$p > 0,05$
Удаленность медицинской организации от географического центра населенного пункта	0,148	$p > 0,05$
Общая площадь здания медицинской организации	0,132	$p > 0,05$

Система визуализации является, с одной стороны, частью системы передачи информации в медицинской организации, а с другой — классическим инструментарием визуализации управленческой концепции бережливого производства, направленной на повышение качества, безопасности и комфортности медицинских услуг. По этой причине был выполнен дополнительный корреляционный анализ между данными чек-листа и результатами независимой оценки качества условий оказания услуг в медицинской организации (данные размещены в свободном доступе в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»), проводимой общественными советами органов исполнительной власти на основании ФЗ № 256 от 21 июля 2014 г. «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам проведения независимой оценки качества оказания услуг организациями в сфере культуры, социального обслуживания, охраны здоровья и образования». Несмотря на отсутствие корреляции данных блока «Архитектурно-планировочные решения» чек-листа ALIDS с общей оценкой медицинской организации были установлены ассоциации с показателями двух блоков оценки (табл. 2). Установление статистически значимой прямой связи средней силы ($r = 0,415$; $p < 0,001$) свидетельствует о наличии определенной ассоциации между уровнем архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций и уровнем комфортности условий предоставления услуг. Примечательно, что в представленную анкету оценки комфорта пребывания в медицинской организации для пациентов прямые и косвенные вопросы о системе визуализации не входят.

Таблица 2

Уровень корреляции общего балла раздела «Архитектурно-планировочные решения» чек-листа ALIDS с показателями независимой оценки качества условий оказания услуг медицинскими организациями

Показатель	r	p
Открытость и доступность информации об организации	0,166	$p > 0,05$
Комфортность условий предоставления услуг и доступности их получения	0,415	$p < 0,001$
Время ожидания предоставления услуги	0,011	$p > 0,05$
Доброжелательность, вежливость, компетентность работников организации	0,345	$p < 0,01$
Удовлетворенность условиями оказания услуг	0,163	$p > 0,05$
Общая оценка	0,200	$p > 0,05$

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего исследования результаты позволяют говорить о безопасности навигационных и информационных элементов как о наиболее соблюдаемой характеристике системы визуализации в медицинских организациях Российской Федерации. Это совпадает со стратегической задачей отечественного здравоохранения по обеспечению качества и безопасности медицинской помощи населению. Эксперты ВОЗ определяют безопасные условия пребывания для посетителей и условия работы для медицинского и немедицинского персонала как важнейшие

элементы медицинской деятельности, наравне с хирургической, эпидемиологической, информационной и лекарственной безопасностью [10, 11]. Совершенно очевидно, что мероприятия по созданию и развитию безопасной среды для посетителей и сотрудников должны являться частью общей системы обеспечения безопасности объектов здравоохранения.

К медицинским организациям как к объектам повышенной эпидемиологической опасности предъявляются серьезные требования в части соблюдения санитарно-эпидемиологических правил и нормативов, в том числе и в отношении информационных элементов [12]. Так, в пункте 4.25.2 СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг» имеется прямое указание на то, что уборка помещений класса Г (регистратур, справочных, вестибюлей, гардеробных, помещений для приема передач пациентам, помещений выписки, помещений для ожидания, буфетных, столовых для пациентов) с обработкой стен, полов, оборудования, инвентаря, светильников с применением моющих и дезинфицирующих средств должна проводиться не реже одного раза в месяц. Установленное в ходе настоящего исследования отсутствие каких-либо загрязнений, мусора, пыли на абсолютном большинстве элементов систем визуализации медицинских организаций указывает на организацию внутренних пространств медицинских учреждений по методу 5С, а именно третьего шага — систематическая уборка / соблюдение чистоты [13, 14].

В четверти медицинских организаций, принимавших участие в исследовании, не выполняется критерий по контрастности элементов системы визуализации. С точки зрения управленческой концепции бережливого производства важно, чтобы между информационными элементами и окружающим пространством (стены, потолок, пол и др.) применялся высокий цветовой контраст, позволяющий быстро распознать указатели системы визуализации в общей визуальной среде медицинской организации [15, 16]. В то же время для реализации своей прямой функции — помощь в ориентировке в пространстве и донесение до посетителей определенной информации о местонахождении того или иного объекта, указатели должны обладать не только свойством выделения из окружающей среды, но и определенным уровнем визуального комфорта восприятия.

Для оценки объектов здравоохранения на соответствие понятию новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, одним из важнейших является критерий расположения элементов системы визуализации в местах принятия решения о дальнейшем маршруте [4, 13]. Проведенный аудит показал, что в настоящее время больше половины медицинских организаций первичного звена здравоохранения не выполняют данный критерий. В этих обстоятельствах руководителям медицинских организаций необходимо понимать: рассматриваемый критерий является единственным в характеристике системы навигации блока критериев «Качество пространства». Примечательно, что 90% (55/61) медицинских организаций, в которых отсутствовали навигационные указатели

в местах ветвления маршрута, на момент проведения аудита официально являлись участниками проекта по созданию и тиражированию новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

Корреляционный анализ показал: чем сложнее внутренняя планировка здания, тем труднее организовать качественную систему визуализации медицинской организации, особенно в местах ветвления маршрута и принятия решений о местоположении тех или иных помещений. Полученные корреляционные связи не могут в полной мере раскрывать причинно-следственные связи между значениями сравниваемых показателей, но, очевидно, что и уровень архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций и оценка качества условий оказания услуг являются базовыми дефинициями комфортности пребывания посетителей в объектах здравоохранения, а повышение удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи является одной из ключевых задач, стоящих перед государственными институтами власти на современном этапе [4, 9, 14].

Организаторы здравоохранения, прежде всего руководители медицинских организаций, должны учесть установленные в ходе настоящего исследования возможности улучшений систем визуализации при внедрении бережливого производства в деятельность медицинских учреждений первичного звена в рамках реализации федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», входящего в состав национального проекта «Здравоохранение».

Совершенствование систем визуализации путем улучшения их архитектурно-планировочных характеристик может привести к существенному снижению основных и дополнительных видов потерь, рассматриваемых в бережливом производстве, как со стороны пациентов, так и со стороны медицинского персонала [19, 20]. Правильная маршрутизация посетителей медицинских организаций с учетом больших площадей прилегающих территорий и (или) нескольких входов в здание направлена на предотвращение потерь в виде лишних перемещений и ненужной транспортировки [21]. В настоящий момент одной из главных проблем организации эффективных систем визуализации в медицинских организациях определяется отсутствие общих схем с зданиями, строениями, указателями входов и с другими объектами прилегающей территории. Отсутствие на большинстве схем знака позиционирования приводит к более длительной ориентировке в пространстве, а в случае размещения элементов системы визуализации в местах принятия решения — пересечению потоков пациентов и повышению риска нарушений безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общие архитектурно-планировочные решения систем визуализации медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, находятся на удовлетворительном уровне. Наибольшее соответствие архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций Российской Федерации установлено в характеристиках безопасности, чистоты и эргономики расположения элементов, наименьшее — в маршрутизации и наличии общих инфографических схем. Уровень архитектур-

но-планировочных решений систем визуализации коррелирует со сложностью архитектурного плана здания медицинского учреждения ($r=-0,423$; $p<0,05$) и оценкой пациентов комфортности условий предоставления услуг ($r=0,345$; $p<0,01$). Полученные ассоциации необходимо учитывать при постройке новых и ремонте действующих объектов здравоохранения, а также при совершенствовании систем визуализации в рамках создания новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Метод оценки систем визуализации ALIDS облада-

ет хорошими операционными характеристиками и может использоваться в качестве дополнительного инструментария изучения средств визуализации при недостижении критерия «Организация системы навигации в медицинской организации» и (или) критерия «Организация системы информирования в медицинской организации», указанных в методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, издание 2».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Методы визуализации свищей аноректальной области / А. Ю. Айсаев, А. М. Туркменов, С. И. Турдалиев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 1 (184). – С. 111-116. DOI: 10.25694/URMJ.2020.01.20
2. Флуоресцентная визуализация немеланомных злокачественных новообразований кожи – ретроспективное клиническое исследование / К. С. Корчагина, С. В. Гамаюнов, И. В. Турчин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 4 (187). – С. 173-180. DOI: 10.25694/URMJ.2020.04.29
3. Давыдова, Н. С. Бережливое производство: монография // Ижевск: изд-во Института экономики и управления ГОУ ВПО «УдГУ». – 2012. – 138 с.
4. Вергазова, Э. Критерии бережливости закрепят в положении о первичной медпомощи. Что изменится и как подготовиться / Э. Вергазова, З. Белугина // Здравоохранение. – 2019. – № 11. – С. 74-89.
5. Навигационная система как критерий оценки качества пространства медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь / А. А. Курмангулов, Н. С. Брынза, Ю. С. Решетникова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – № 18 (1). – С. 206-213.
6. Современные аспекты бережливых технологий в практике работы детских медицинских организаций / В. Г. Степанов, Г. М. Жирнова, Р. С. Матвеев [и др.] // Здравоохранение Чувашии. – 2020. – № 4. – С. 5-13.
7. Irina S. Improving Enterprise Production Management System on the Basis of Lean Production / S. Irina, F. Oleg, Y. Alla // International Journal of Economics, Finance and Management Sciences. – 2019. – Т. 7. – № 6. – С. 210.
8. Паньшина, И. С. Новая модель организации первичной медицинской помощи на примере Поликлиники № 5 МАУ ДГКБ № 11 / И. С. Паньшина, Ю. С. Егорова, А. С. Соколова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 6 (174). – С. 26-31. DOI: 10.25694/URMJ.2019.06.21
9. Brach, C. The Journey to Become a Health Literate Organization: A Snapshot of Health System Improvement. / C. Brach // Studies in health technology and informatics. – 2017. – V. 240. – P. 203-237.
10. Michaels, D. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) and worker safety during the COVID-19 pandemic / D. Michaels, G. R. Wagner // Jama. – 2020. – Т. 324. – № 14. – С. 1389-1390.
11. Селедцов, А. А. Роль пациента и профилактических подразделений медицинской организации в обеспечении безопасности оказания медицинской помощи / А. А. Селедцов // Актуальные вопросы совершенствования методологии социальной и профилактической медицины. – 2019. – С. 57-60.
12. Попова, А. Ю. Эпидемиологическая безопасность – неотъемлемый компонент системы обеспечения качества и безопасности медицинской помощи / А. Ю. Попова // Вестник Росздравнадзора. – 2017. – № 4. – С. 5-8.
13. Требования к организации рабочего места медицинского персонала при внедрении метода 5S бережливого производства / А. А. Курмангулов, Ю. С. Решетникова, О. Е. Шевелева [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – № 24 (1). – С. 42-46.
14. Хапсирокова, М. Р. Анализ эффективности работы отдельной взятой поликлиники, использующей принципы «Бережливого» производства / М. Р. Хапсирокова, А. И. Проценко // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2018. – № 2. – С. 120-120.
15. Бергер, К. М. Путеводные знаки. Дизайн графических систем навигации / К. М. Бергер. – М.: РИП-холдинг. – 2005. – 176 с.
16. Vision-based navigation of an unmanned surface vehicle with object detection and tracking abilities / B. S. Shin, X. Mou, W. Mou [et al.] // Machine Vision and Applications. – 2018. – Vol. 29. № 1. – P. 95-112.
17. Долгопяткова, Т. Г. Стимулы, эффекты и проблемы внедрения системы бережливого производства: пример ПАО «КАМАЗ» / Т. Г. Долгопяткова, Е. В. Хомякова // Российский журнал менеджмента. – 2016. – № 14 (2). – С. 49-76.
18. Бугаев, Д. А. Избранные вопросы контроля и обеспечения качества медицинской помощи / Д. А. Бугаев, В. Я. Горбунков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – 11(3). – С. 483-488.
19. Fradkin, M. Follen. Lean Management in Obstetrics and Gynecology: Application in the Ambulatory Clinic Pre-and Post-Kaizen / Follen M. Fradkin, J. Crane, C. Noon // Open Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 8. № 14. – P. 1604-1630.
20. Morag, I. Evaluating the inclusivity of hospital wayfinding systems for people with diverse needs and abilities / I. Morag, A. Heylighen, L. Pintelon // Journal of health services research & policy. – 2016. – Vol. 21. № 4. – P. 243-248.
21. Vamsi, N. Lean production: literature review and trends / N. Vamsi, K. Jasti, R. Kodali // International Journal of Production Research. – 2015. – Vol. 53, № 3. – P. 867-885.

Сведения об авторах

А. А. Курмангулов — кандидат медицинских наук, доцент
Н. С. Брынза — доктор медицинских наук, доцент
Ю. С. Решетникова — кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

A. A. Kurmangulov — MD, Associate professor
N. S. Brynza, Doctor of Science (Medicine), Associate professor
Yu. S. Reshetnikova — MD, Associate professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 02.08.2021; одобрена после рецензирования 13.09.2021; принята к публикации 24.09.2021.

The article was submitted 02.08.2021; approved after reviewing 13.09.2021; accepted for publication 24.09.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 67-72.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 67-72

Научная статья
УДК 614.2+378:61
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-67-72

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ОЖИДАНИЯ ВЫПУСКНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В РЕШЕНИИ ВОПРОСОВ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Юрий Аркадьевич Тюков¹, Елена Сергеевна Матвеева²,
Адиля Мирхатовна Березина³

¹⁻³ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

¹ tua111@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3894-2151>

² lim7274@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7538-027X>

³ adelina-med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7547-1275>

Аннотация

Введение. В настоящее время в большинстве регионов Российской Федерации наблюдается дефицит врачебных кадров в государственной системе здравоохранения. Особенно остро стоит вопрос в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, а также в муниципальных районах, отдаленных от областного центра. **Цель работы** — изучить профессиональные ожидания и намерения обучающихся в медицинском университете. **Материалы и методы.** В работе применен метод анкетирования. Анкетирование прошли 296 студентов пятого курса специальностей «Лечебное дело» и «Педиатрия», обучающихся на бюджетной и коммерческой формах получения образования. **Результаты.** Первичное звено как место работы рассматривают только 22% опрошенных. Крупные города выбирают для работы 90% опрошенных, причем 42% из них хотели бы покинуть пределы родного региона и устроиться в экономически более привлекательных регионах. В сельскую местность готовы уехать только 6% опрошенных, скорая медицинская помощь интересна 4% опрошенных. Примерно поровну распределились мнения о работе в государственной и частной системе здравоохранения, соответственно 54% и 56% опрошенных. На этапе завершения обучения в университете 16,6% обучающихся разочаровались в выбранной профессии, еще 22,3% затруднились ответить, 5,7% не планируют оставаться в здравоохранении после окончания учебы. **Дискуссия.** Основными причинами сложившейся ситуации являются заработная плата, не отвечающая запросам выпускников, особенно на старте профессиональной деятельности, социальная неустроенность молодых врачей, главным образом в малых городах и сельской местности, недостаточная практическая подготовка. **Заключение.** Решение проблемы лежит в сфере социально-экономического обеспечения условий жизни и стимулирования качественной подготовки специалистов с учетом профессиональной ориентированности.

Ключевые слова: медицинские кадры, студенты университета, профессиональные ожидания, приверженность профессии врача.

Для цитирования: Тюков, Ю. А. Профессиональные ожидания выпускников медицинского университета в решении вопросов кадрового обеспечения системы здравоохранения / Ю. А. Тюков, Е. С. Матвеева, А. М. Березина // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 67-72. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-67-72>.

@ Тюков Ю.А., Матвеева Е.С., Березина А.М., 2021

PROFESSIONAL EXPECTATIONS OF MEDICAL UNIVERSITY GRADUATES
IN SOLVING THE ISSUES OF HEALTH CARE SYSTEM STAFFINGJurij A. Tjukov¹, Elena S. Matveeva², Adilja M. Berezina³¹⁻³ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation¹ tua111@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3894-2151>² lim7274@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7538-027X>³ adelina-med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7547-1275>

Abstracts

Introduction. At present, in most regions of the Russian Federation there is a shortage of medical personnel in the public health system. The issue is particularly acute in medical organizations providing primary health care, as well as in municipal districts remote from the regional center. **The purpose** of the paper is to examine the professional expectations and intentions of medical university students. **Materials and methods.** The method of questioning was applied in the study. Questionnaires were taken by 296 students of the fifth year of the specialties «Medicine» and «Pediatrics», studying on the budget and commercial forms of education. **Results.** Only 22% of respondents considered primary care as a place of work. Large cities are chosen for work by 90% of respondents, and 42% of them would like to leave their home region and find a job in economically more attractive regions. Only 6% of respondents are ready to go to the countryside, and 4% of respondents are interested in ambulance service. Approximately evenly distributed were opinions on work in public and private health care system, respectively, 54% and 56% of respondents. At the stage of graduation, 16.6% of the students were disappointed in their chosen profession, another 22.3% found it difficult to answer, and 5.7% do not plan to stay in healthcare after graduation. **Discussion.** The main reasons for this situation are salaries that do not meet the needs of graduates, especially at the start of their professional career, the social unsettlement of young doctors, mainly in small towns and rural areas, and insufficient practical training. **Conclusion.** The solution to the problem lies in the sphere of socio-economic provision of living conditions and stimulation of quality training of specialists, taking into account professional orientation.

Keywords: medical personnel, university students, professional expectations, commitment to the medical profession.

For citation: Tjukov, Y. A. Professional expectations of medical university graduates in solving the issues of health care system staffing / Y. A. Tjukov, E. S. Matveeva, A. M. Berezina // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 67-72. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-67-72>.

ВВЕДЕНИЕ

Успешность и эффективность развития любой отрасли экономики страны невозможны без количественного и качественного обеспечения кадрами. На начало 2020 года по данным Минздрава России в стране не хватает 25 тысяч врачей [1]. Проблема касается почти всех регионов и имеет многолетний характер. Наиболее остро она стоит на отдаленных от областных и других крупных городов территориях. Причины этого социального явления многообразны и требуют комплексного решения при условии сотрудничества органов власти, практического здравоохранения и системы подготовки медицинских специалистов [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Кроме того, в настоящее время отрасль здравоохранения активно вовлечена в экономические процессы, и решение вопросов ее кадрового обеспечения не может базироваться исключительно на гуманистических началах [7, 8].

Вопросы укомплектования системы здравоохранения кадрами являются объектом внимания высших органов власти страны. Ликвидация сложившегося дефицита, прежде всего в первичном звене, — одна из приоритетных задач Федерального проекта «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами».

Нормативная обеспеченность участковыми терапевтами в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 № 543н «Об

утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» предусматривает 5,88 штатных единицы на 10 000 взрослого населения. Фактически обеспеченность врачами-участковыми-терапевтами в 2019 году по стране составила 3,3 на 10 000 (с учетом совместителей). Обеспеченность врачами-терапевтами-участковыми (физическими лицами) по Челябинской области в 2019 году составила 2,21 на 10 тысяч взрослого населения [9].

Обеспеченность участковыми педиатрами в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 7 марта 2018 г. № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям» должна быть 12,5 штатных единиц на 10 000 детского населения. Фактически в 2019 году по России показатель достиг 9,8 на 10 000 населения (с учетом совместителей) и отстает от нормативного на 21,6%, а по Челябинской области обеспеченность физическими лицами врачей-педиатров участковых — 6,59 на 10 000 детского населения [9]. По данным Минздрава Челябинской области, в 2020 году из выпускников, обучавшихся по целевому набору, только 14,7% трудоустроились в организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь, более половины (58,6%) из них продолжили обучение в ординатуре. Среди выпускников ординатуры из числа «целевиков» чуть больше двух третей (68,8%) пришли в профессию [10].

Причинами сложившейся кадровой ситуации в здравоохранении являются различные факторы, не в последнюю очередь – уровень заработной платы. В других отраслях экономики можно наблюдать примерно тот же уровень заработной платы, а иногда и выше, но при более благоприятных условиях труда, поэтому выпускники медицинских университетов охотнее устремляются туда [11, 12, 13, 14].

Рост числа обращений граждан, в том числе в правовые структуры, по поводу некачественного оказания медицинской помощи и числа возбуждаемых уголовных дел против врачей заставляет задуматься будущих выпускников о работе в медицинской сфере. По мнению экспертов и самих врачей, это обусловлено недостаточной подготовкой специалистов на этапе обучения и их слабыми знаниями нормативно-правовой основы профессиональной деятельности [6, 8, 15, 16, 17, 18].

Таким образом, качественная подготовка молодых специалистов является одним из важнейших инструментов, обеспечивающих их приход и закрепление в отрасли, определяет успешность и безопасность их работы, а также конкурентоспособность на рынке труда и привлекательность их для работодателей [8, 16, 19]. От того, насколько студенты будут вовлечены и увлечены образовательным процессом, насколько дружелюбно будут приняты медицинским сообществом при теоретическом обучении, во время учебных и производственных практик, во многом зависит формирование их приверженности профессии.

Отмена интернатуры с 2016 года привела к необходимости начинать самостоятельную профессиональную деятельность фактически без практической подготовки. Это становится причиной потери профессиональной уверенности и ухода выпускников медицинского университета в другие отрасли и сферы деятельности. Именно поэтому внедрение практико-ориентированных образовательных технологий в новых условиях будет эффективным инструментом подготовки будущих врачей и их привлечения для работы в медицинские организации [12, 20, 21, 22].

Цель исследования — изучить профессиональные ожидания и намерения студентов пятого курса лечебного и педиатрического факультетов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

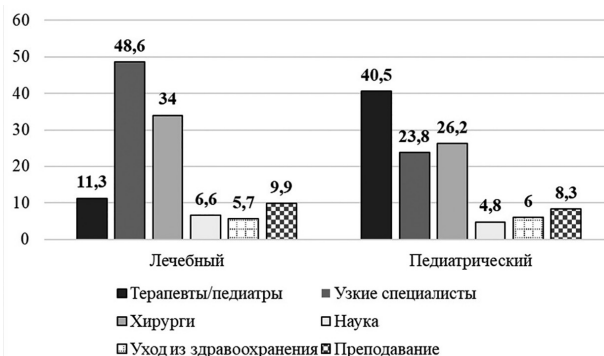
Исследование проводилось в ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России путем анкетирования студентов 5 курса лечебного и педиатрического факультетов на добровольной и анонимной основе. Выборка формировалась случайным образом. В исследовании приняли участие 212 студентов лечебного факультета (167 бюджетной и 45 коммерческой формы обучения), что составило 63,9% от общего числа обучающихся лечебного факультета и 84 обучающихся педиатрического факультета, в том числе 73 бюджетника и 11 студентов коммерческой формы обучения — 70,0% (размер выборки не рассчитывался).

Анкеты подготовлены авторами и содержат вопросы открытого, полужакрытого и закрытого типа. Средний возраст респондентов составил $22 \pm 0,1$ года. Более половины (67,6%) обучаются на бюджетной основе. Каждый второй проживает в городе Челябинске и других крупных городах области, 15,2% проживает в других субъектах Российской Федерации или других странах и около 9,5% — в сельской местности.

Для анализа данных использовали методы расчета интенсивных и экстенсивных показателей, показателей наглядности, оценку достоверности с помощью критерия Стьюдента, графический метод. Обработка результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Практически половина пятикурсников лечебного факультета связывают свои профессиональные интересы с узкими специальностями терапевтического профиля, второе место занимают специалисты хирургического профиля и третье место — врачи-терапевты и врачи общей практики. Каждого десятого привлекает преподавание в университете или колледже, 6,0 на 100 опрошенных связывают свое будущее с наукой, а 5,7 на 100 опрошенных — не планируют оставаться в профессии (рис.).



Выбор сферы деятельности студентами лечебного и педиатрического факультетов, на 100 опрошенных

Интересно отметить, что среди студентов-бюджетников не желают работать в здравоохранении 6,6 на 100 опрошенных, а среди обучающихся на коммерческой основе — 2,2 на 100 опрошенных ($t < 2$).

На педиатрическом факультете намерения студентов больше соответствуют нуждам практического здравоохранения: 40,5 из 100 опрошенных связывают свое будущее с работой врачом-педиатром. Полученные данные не позволяют рассчитывать на изменение кадровой ситуации в ближайшее время, но их необходимо использовать для планирования и управления системой подготовки кадров и укомплектования рабочих мест в практическом здравоохранении [3, 23, 24].

Приоритета частных или государственных медицинских организаций в планировании профессиональной деятельности не выявлено: студенты рассматривают возможность работать в той или иной системе примерно одинаково (56,1 и 54,4 на 100 опрошенных соответственно). Однако среди лечебников большая часть студентов отдают предпочтение работе в частной системе здравоохранения (61,8 на 100 опрошенных) против 53,8 на 100 опрошенных, не исключающих и государственную систему, а среди педиатров большинство высказались за приоритет государственной медицины — 56,0 на 100 опрошенных против 41,7 на 100 опрошенных, выбравших частную.

Сравнительная оценка географического предпочтения при трудоустройстве по факультетам представлена в таблице.

Таблица
Предполагаемая местность будущей работы
на 100 опрошенных

Место работы	Лечебный факультет	Педиатрический факультет	Всего
Крупные города	92,5	82,1	89,5
Малые города областного подчинения	14,2	9,5	12,8
Муниципальный район (село)	5,2	9,5	6,4
За пределами Челябинской области	42,5	40,5	41,9

Различия в выборе географической местности проживания и работы между студентами-лечебниками и студентами-педиатрами незначительны, хотя немного выше уровень допускающих трудоустройство в сельской местности среди педиатров ($t < 2$).

Оценивая обеспечение отрасли врачами в зависимости от вида и условий оказания медицинской помощи, следует иметь в виду, что более двух третей опрошенных (67,6%) ориентированы на работу в круглосуточном стационаре. Первичное звено как место работы рассматривает лишь каждый пятый (22,3%). Работа на скорой медицинской помощи привлекает лишь 4,4% опрошенных студентов. Принципиальных различий по факультетам нет, немного превышает доля желающих работать в стационаре на лечебном факультете — 70,3% против 60,7% на педиатрическом факультете.

Рассматривая в качестве приоритета одни и те же места и условия работы, большинство участников опроса признают наличие конкуренции на рынке труда медицинских работников (74,1% лечебников и 63,1% педиатров). Доля тех, кто полагает, что такой конкуренции не существует и тех, кто затруднились ответить на этот вопрос, оказались практически одинаковыми: 11,3% и 11,8% соответственно среди лечебников. Среди педиатров уверены, что конкуренции на рынке труда не существует, 16,7%, сомневаются — 13,1%. При этом 61,5% опрошенных с обоих факультетов расценивают свои шансы на трудоустройство как средние, зависящие от случайных обстоятельств. Надеются легко обойти конкурентов 19,3%, считают себя неконкурентоспособными 11,8%.

Различия в оценке своего успеха при трудоустройстве на желаемое место между бюджетниками и обучающимися на коммерческой основе незначительны, тем не менее среди бюджетников несколько выше доля тех, кто не боится конкуренции — 23,4% и 17,8%, и несколько ниже доля считающих себя неконкурентоспособными — 13,8% и 15,6% соответственно ($t < 2$).

В поисках причин скептической оценки своих шансов на рынке труда нам удалось установить, что 16,6% студентов разочаровались в выборе медицинской профессии, еще 22,3% затруднились ответить. Основными мотивами неудовлетворенности или колебания в правильности выбора профессии явились низкая ожидаемая заработная плата, этого опасается каждый четвертый, плохие условия труда и социальная неустроенность (26,0 на 100 опрошенных), предстоящий большой объем работы (13,0 на 100 опрошенных). Каждый десятый боится не справиться с работой, 6,0 на 100 опрошенных боятся ответственности. Также 10,0 из 100 опрошенных отмечают, что им не интересно или трудно учиться.

Полученные результаты иллюстрируют позицию Комитета Государственной Думы по охране здоровья о том, что усиление и обеспечение социальных гарантий является необходимой составляющей, способной привлечь и удержать специалистов в отрасли здравоохранения [1].

Представляет интерес мнение обучающихся о мерах, повышающих привлекательность работы в здравоохранении [12, 13]. В порядке убывания были отмечены: достойная заработная плата (75,0 на 100 опрошенных), возможность профессионального обучения за счет средств работодателя (38,2 на 100 опрошенных), комфортные условия труда (37,7 на 100 опрошенных), удобный график работы (33,5 на 100 опрошенных), перспективы профессионального роста (32,5 на 100 опрошенных), предоставление служебного жилья или помощь в приобретении жилья (22,6 на 100 опрошенных).

ОБСУЖДЕНИЕ

Подавляющее большинство студентов-лечебников не связывают свое профессиональное будущее с первичным звеном, во всяком случае с участковой службой. Немного дружелюбнее в этом отношении настроены педиатры: среди них достоверно выше ($t > 2$) доля тех, кто не исключает работу на участке. Совсем небольшая часть опрошенных готовы работать на скорой помощи. Интерес будущих врачей устремлен преимущественно на работу в крупных стационарах. То есть самые проблемные звенья системы здравоохранения по-прежнему не интересны будущим специалистам.

Кроме того, регионы теряют специалистов, которые мигрируют в столичные и иные экономически развитые центры [2, 25]. Эту особенность можно проследить и среди завтрашних выпускников Южно-Уральского государственного медицинского университета: почти половина (41,9%) желает покинуть Челябинскую область, хотя изначальным местом жительства иные субъекты Российской Федерации или иные страны указали только 15,2% респондентов.

В проведенном исследовании подтверждается современная тенденция нежелания молодых специалистов уезжать далеко от крупных городов, лишиться возможности работать в многопрофильных, хорошо оснащенных медицинских организациях, это касается и ребят, приехавших учиться из сельских территорий.

Среди причин такого положения, кроме общих для всей сферы здравоохранения, в сельской местности имеет место социальная неустроенность медицинских работников, в том числе низкий уровень материально-технического оснащения медицинских организаций. Несмотря на меры, предпринимаемые органами власти: оплата коммунальных расходов, приобретение служебного жилья (в Челябинской области приобретено порядка 100 служебных квартир), программы «Земский доктор» и «Земский фельдшер», обновление материально-технической базы медицинских организаций (ведомственная целевая программа «Модернизация первичного звена РФ», рассчитанная до 2025 года), молодежь не стремится ехать в село [25, 26, 27]. Решение проблемы видится в экономическом стимулировании, целевом наборе и дальнейшем распределении выпускников бюджетной формы обучения. Эти предложения не новы, однако в последние десятилетия им мало придавали значения и сейчас, вероятно, они могут стать одним из действенных механизмов

разрешения кадрового вопроса [2, 4, 25, 28, 29]. В проведенном исследовании не ставилась задача изучения отношения обучающихся на бюджетной основе респондентов к идее обязательного распределения, хотя в устных беседах со студентами большинство из них относится к ней негативно или неопределенно, поэтому установление разумных условий обязательного распределения необходимо и является залогом успеха такого начинания.

Что касается экономического стимулирования, в том числе социального обеспечения, то, скорее всего, меры должны быть достаточно значимыми, чтобы обеспечить приток специалистов, например, соответствовать мерам, действующим для работающих в условиях Крайнего Севера и приравненных территориях.

Лечебники и педиатры в большинстве своем признают наличие конкуренции на рынке труда врачей. Некоторое снижение доли студентов педиатрического факультета, полагающих, что конкуренция на рынке труда медицинских работников существует, и увеличение доли тех, кто считает, что конкуренции нет, свидетельствует об общей тенденции стремления выпускников независимо от факультета попасть на работу во взрослую сеть, тем самым действительно уменьшая конкуренцию в педиатрической службе.

Нежелание работать в отрасли у многих студентов возникает еще на этапе получения образования. По нашим данным, больше трети студентов старших курсов уже во время обучения фактически являлись потенциальными кадровыми потерями, так как разочаровались в выбранной профессии или сомневаются в правильности своего выбора. Следовательно, особое значение приобретает проведение профессионально ориентированных мероприятий, начиная с довузовского и заканчивая последипломным уровнем [12, 24, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы кадрового обеспечения здравоохранения остаются достаточно актуальными и во многом зависят от общественно-политических и социально-экономических факторов. Не столько количественный, сколько качественный дисбаланс в структуре медицинских кадров определяет текущую ситуацию. Многие авторы в своих исследованиях приходят к одним и тем же выводам: нежелание молодых специалистов работать в первичном звене, уезжать в малые города и сельскую местность, и, наоборот, желание заниматься узкими высокотехнологичными направлениями медицины, работать в больших перспективных медицинских организациях. Полученные нами данные совпадают с выводами других авторов. В целом по обоим факультетам только пятая часть

респондентов (22,3 на 100 опрошенных) связывает будущее место работы с амбулаторно-поликлинической службой, подавляющее большинство стремится получить работу в условиях круглосуточного стационара, а скорая медицинская помощь интересна лишь для 4,4 из 100 опрошенных.

Девять из десяти опрошенных желают работать в крупных городах, лишь малая часть (12,8 на 100 опрошенных) готовы уехать в область, при этом сельскую местность рассматривают для трудоустройства только 6,4 на 100 опрошенных.

Кроме того, нами установлено, что уже на этапе получения базового высшего медицинского образования формируются потенциальные кадровые потери, причем студенты бюджетной формы обучения более подвержены сомнениям оставаться ли в медицинской профессии: 5,7% вообще не планируют работать в здравоохранении, 16,6% разочаровались в выбранной профессии и каждый четвертый не определился.

Большинство участников опроса признают наличие конкуренции на рынке труда медицинских работников (74,1% лечебников и 63,1% педиатров). По самооценке конкурентоспособности считают себя неконкурентоспособными независимо от факультета 11,8% опрошенных (12,3% лечебников и 10,7% педиатров). Следовательно, особое значение в обеспечении системы здравоохранения врачебными кадрами приобретает не только профессиональная ориентация, но и внедрение практико-ориентированных образовательных технологий, что позволяет сформировать у молодых специалистов уверенность при принятии клинических решений, продемонстрирует результативность работы специалиста.

Среди факторов, которые бы соответствовали ожиданиям выпускников и способствовали привлечению и удержанию специалистов в отрасли, можно назвать следующие: достойная заработная плата (75,0 на 100 опрошенных), профессиональное обучение за счет средств работодателя (38,2 на 100 опрошенных), комфортные условия труда (37,7 на 100 опрошенных), удобный график работы (33,5 на 100 опрошенных), перспективы профессионального роста, (32,5 на 100 опрошенных), предоставление служебного жилья или помощь в приобретении жилья (22,6 на 100 опрошенных).

Самоутверждение, самооценка, профессиональное и личностное признание – одни из важных потребностей человека, реализация которых является одним из необходимых условий решения кадровых вопросов системы здравоохранения [31]. Этому, безусловно, будет способствовать оптимизация условий труда и социально-экономические гарантии медицинским работникам.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Комитет Государственной Думы по охране здоровья (публикация от 21.02.2020) [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/Novosti-Komiteta/item/21510573/> (дата обращения 07.07.2021).
2. Щербатых, А. В. Целевая подготовка медицинских кадров для здравоохранения Иркутской области / А. В. Щербатых // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. – 2017. – № 6. – С. 12-15.
3. Семенова, Т. В. Итоги и успехи аккредитации специалистов в обеспечении системы здравоохранения квалифицированными медицинскими кадрами / Т. В. Семенова // Медицина и организация здравоохранения. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 4-17.
4. Созарукова, Ф. М. Кадровый дефицит специалистов здравоохранения: Причины возникновения и пути решения / Ф. М. Созарукова // Вестник экспертного совета. – 2018. – № 4 (15). – С. 104-109.
5. Анализ врачебных кадров государственных медицинских организаций Иркутской области / Г. М. Гайдаров, С. В. Макаров, Н. Ю. Алексеева, И. В. Маевская // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С.126-132.
6. Палевская, С. А. Современные подходы к формированию критериев оценки профессиональной деятельности врача / С.А. Палевская, Н.А. Веретенникова, М.К. Блашнев // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2019. – № 2. – С. 62-69.

7. Беляев, С. А. О системе мероприятий по обеспечению медицинскими кадрами / С. А. Беляев // Региональный вестник. – 2017. – № 3 (8). – С. 10-11.
8. Вяткина, Н. Ю. Трудовая занятость выпускников медицинских вузов: основные дискурсы изучения / Н. Ю. Вяткина, Н. В. Присяжная, Б. А. Вассерман // Социология медицины. – 2018. – № 17(2). – С. 88-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2810-2018-17-2-88-97>.
9. Статистический сборник Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения I Часть Медицинские кадры Москва 2020 [Электронный ресурс] // Режим доступа : <https://mednet.ru/> (дата обращения 21.02.2021)
10. Государственный доклад о состоянии здоровья населения и здравоохранения Челябинской области в 2020 году [Электронный ресурс] // Режим доступа : <https://cloud.mail.ru/stock/kT5tT3ibW9z4tqzc7yP5fP9E> (файлы будут храниться до 03.01.2022).
11. Сергеева, Н. М. Направления обеспечения укомплектованности персоналом в медицинском учреждении // Карельский медицинский журнал. – 2017. – Т. 6. – № 4(21). – С. 293-295
12. Нематова, Н. М. Проблемы современного здравоохранения глазами будущих специалистов / Н. М. Нематова, А. И. Сорокина, И. В. Русакова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей V Международной (75 Всероссийской) научно-практической конференции. – 2020. – № 2. – С.410-416.
13. Чвырева, Н. В. Анализ обеспеченности медицинских организаций рязанской области квалифицированными медицинскими кадрами / Н.В. Чвырева // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24. – № 1. – С. 21-24.
14. Власова, О. В. Влияние уровня заработных плат врачей и СМП на обеспеченность медицинскими кадрами в округах Российской Федерации / О. В. Власова // Региональный вестник. 2020. – № 1 (40). – С. 77-79.
15. Аналитический обзор по уголовным делам против врачей анестезиологов-реаниматологов за последние пять лет / В. И. Горбачев, Е. С. Нетесин, А. И. Козлов и др. // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 19-24.
16. Оценка работодателями качества образовательных услуг, оказываемых ВГМУ в системе подготовки молодых специалистов для практического здравоохранения / А. Т. Щастный, Н. Ю. Конвалова, И. В. Городецкая и др. // Вестник ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 116-121.
17. Попцова, В. А. Медицинские кадры как основной ресурс повышения качества оказания медицинской помощи / В. А. Попцова, Н. А. Назаренко, К. В. Штоколова // Региональный вестник. – 2018. – № 1 (10). – С. 38-40.
18. Ходакова, О. В. Стратегические задачи высшего медицинского образования в решении проблемы восполнения дефицита врачебных кадров / О. В. Ходакова // Актуальные проблемы образовательного процесса в высшей медицинской школе: от теории к практике: сборник материалов I межрегиональной научно-практической конференции. – 2019. – С. 4-12.
19. Караваев В. Е. Медицинское образование: проблемы и перспективы / В.Е. Караваев, И.В. Тезикова, О.Р. Варникова, М.С. Филофова // Образовательная среда сегодня: стратегии развития. – 2016. – № 1 (5). – С. 45-47
20. Тяжелыхников А. А., Юмукян А. В. Школа профессионального роста // Здоровье мегаполиса. – 2021. – Т. 2. – № 1. – С. 47-53. <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i1.47-53>
21. Джайнабаев, М. Н. Повышение эффективности системы подготовки медицинских кадров с учетом зарубежного опыта / М. Н. Джайнабаев // Фармация Казахстана. – 2019. – №4. – С. 38-42
22. Маль, Г. С. Применение практико-ориентированного обучения для подготовки медицинских кадров / Г. С. Маль, И. А. Дородных // Научные тенденции: Педагогика и психология: сборник научных трудов по материалам XIV международной научной конференции. Международная Объединенная Академия Наук. – 2018. – С. 31-32.
23. Пузырева, Л. В. Изучение профессиональной мотивации у студентов медицинского университета / Л. В. Пузырева, Л. В. Лонская // Крымский терапевтический журнал. – 2018. – № 4. – С. 51-56
24. Каспрук, Л. И. Некоторые результаты социологического исследования аспектов профессиональной ориентации медицинских кадров / Л. И. Каспрук // Социология медицины. – 2020. – Т. 19, №1. – С. 65-70
25. Кушнарченко, А. В. Некоторые правовые аспекты в решении проблемы дефицита медицинских кадров в малых городах и сельской местности / А. В. Кушнарченко, Е. А. Старжинская // Интернаука: электрон. научн. журн. 2020. – № 8 (137).
26. Высшая школа организации и управления здравоохранением [Электронный ресурс] // Режим доступа : <https://www.vshouz.ru/news/analitika/27432/> (дата обращения 31.05.2021).
27. Доцанникова, О. А. Динамика числа врачебных кадров в медицинских учреждениях сельской местности (на примере Нижегородской области) / О. А. Доцанникова, Д. А. Доцанников // Современные исследования – 2018: матер. Международной (заочной) научно-практической конференции. – 2018. – С. 364-369.
28. Мензул, Е. В. Экспансия медицинских кадров в сельские местности: проблемы и пути решения / Е. В. Мензул, Н. М. Рязанцева, С. В. Иванова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2020. – Т. 22, №74. – С. 56-62.
29. Харитонова, Я. О. Проблемы целевой подготовки медицинских кадров на примере Новосибирской области / Я. О. Харитонова // Вестник науки и образования. – 2019. – № 5 (59). – С. 84-89.
30. Тюков, Ю. А. Профессиональная ориентированность студентов стоматологического факультета медицинского университета / Ю. А. Тюков, Е. С. Матвеева // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 10. – С. 82-85
31. Ашеева, Е. П. Изучение факторов, формирующих имидж врача на разных этапах подготовки и трудовой деятельности / Е. П. Ашеева, А. К. Абдырахманова, И. В. Русакова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей IV Международной (74 Всероссийской) научно-практической конференции. – 2019. – С.636-642.

Сведения об авторах

Ю. А. Тюков — доктор медицинских наук, профессор
 Е. С. Матвеева — кандидат медицинских наук, доцент
 А. М. Березина

Information about the authors

Ju. A. Tjukov — Doctor of Science (Medicine), Professor
 E. S. Matveeva — MD, Associate Professor
 A. M. Berezina

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 13.07.2021; одобрена после рецензирования 28.07.2021;
 принята к публикации 24.09.2021.
 The article was submitted 13.07.2021; approved after reviewing 28.07.2021;
 accepted for publication 24.09.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 73-77.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 73-77

Клиническое наблюдение
УДК: 616.831-005.8-08(470.54)
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-73-77

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИДАРУЦИЗУМАБА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МОЗГА В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Надежда Васильевна Юровских ¹, Галина Владимировна Ярыгина ²

^{1,2} ГАУЗ Свердловской области «Городская больница г. Каменск-Уральский», Каменск-Уральский, Россия

¹gb3no@yandex.ru

²lagun62@list.ru

Аннотация

Введение. В последние годы в клинической практике растет применение пероральных антикоагулянтов с целью профилактики развития ишемических инсультов (ИИ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а также профилактики тромбозов глубоких вен и тромбоэмболий. Ишемические инсульты, по данным эпидемиологических исследований, составляют около 85% от всех ОНМК. Отдельного внимания заслуживают кардиоэмболические инсульты (КЭИ), которые развиваются вследствие эмболии в сосуды головного мозга из камер сердца. Наличие ФП ассоциируется с двукратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии и смерти по любой причине. Уменьшить риск развития тромбоэмболических осложнений и улучшить прогноз позволяет своевременно подобранная антикоагулянтная терапия. **Цель исследования** — демонстрация клинического опыта применения идаруцизумаба для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентки с ИИ перед выполнением ТЛТ. **Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение, в котором у пациентки 47 лет с диагнозом «венозная недостаточность», принимавшей дабигатран по 150 мг 2 раза в день в течение года, развился ИИ с левосторонним выраженным гемипарезом. Через 170 минут с момента развития ИИ для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана был назначен идаруцизумаб и проведена тромболитическая терапия (ТЛТ). **Результаты.** Через 24 часа после ТЛТ отмечалось уменьшение показателя шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) с 16 до 6 баллов, при повторной компьютерной томографии головного мозга выявлен очаг ишемии в лобной, теменной и височной долях справа. На 19-е сутки ИИ возобновлен прием дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки. **Заключение.** Представленное наблюдение подтверждает, что у пациентов с ИИ, развившемся на фоне приема дабигатрана, введение идаруцизумаба безопасно и позволяет провести ТЛТ.

Ключевые слова: дабигатран; идаруцизумаб; тромболитическая терапия; специфический антагонист.

Для цитирования: Юровских, Н. В. Клинический опыт применения идаруцизумаба перед проведением тромболитической терапии инфаркта мозга в Свердловской области / Н. В. Юровских, Г. В. Ярыгина // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 73-77. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-73-77>.

@ Юровских Н.В., Ярыгина Г.В., 2021

CLINICAL EXPERIENCE WITH IDARUCIZUMAB PRIOR TO THROMBOLYTIC THERAPY OF CEREBRAL INFARCTION IN THE SVERDLOVSK REGIONNadezhda V. Yurovskikh¹, Galina V. Jarygina²^{1,2} Kamensk-Uralsky City Hospital, Kamensk-Uralsk, Russia¹ gb3no@yandex.ru² lagun62@list.ru**Abstracts**

Introduction. In recent years, the use of oral anticoagulants for the prevention of ischemic strokes (IS) in patients with atrial fibrillation (AF), as well as the prevention of deep vein thrombosis and thromboembolism has been increasing in clinical practice. According to epidemiological studies, ischemic strokes account for about 85% of all AMI. Cardioembolic strokes (CES), which develop due to embolism to the cerebral vessels from the heart chambers, deserve special attention. The presence of AF is associated with a twofold increase in the risk of death from cardiovascular disease and death from any cause. Timely anticoagulant therapy can reduce the risk of thromboembolic complications and improve the prognosis. **Materials and Methods.** The authors present a clinical observation in which a 47-year-old female patient diagnosed with venous insufficiency, who took dabigatran 150 mg twice a day for a year, developed IS with left-sided pronounced hemiparesis. After 170 minutes from the development of the stroke, idarucizumab was administered to neutralize the anticoagulant effect of dabigatran and thrombolytic therapy (TLT) was performed. **Results.** Twenty-four hours after TLT, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score decreased from 16 to 6. A repeat CT scan of the brain revealed a focus of ischemia in the right frontal, parietal, and temporal lobes. On the 19th day of the AI, dabigatran 150 mg 2 times a day was resumed. **Conclusion.** The presented observation confirms that in patients with AI developed against the background of dabigatran, the administration of idarucizumab is safe and allows for TLT.

Keywords: dabigatran; idarucizumab; thrombolytic therapy; specific antagonist.

For citation:

Yurovskikh, N. V. Clinical experience with idarucizumab prior to thrombolytic therapy of cerebral infarction in the Sverdlovsk region / N. V. Yurovskikh, G. V. Jarygina // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 73-77. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-73-77>.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время для профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП широко используются пероральные антикоагулянты. Выделяют 2 группы антикоагулянтов: прямые — быстрого действия, эффективные *in vitro* и *in vivo*; непрямые (антагонисты витамина К) — длительного действия (в т.ч. варфарин, фениндион, аценокумарол), действующие только *in vivo* и после латентного периода. Антикоагулянты прямого действия, в свою очередь, делят на антикоагулянты для парентерального введения (в т.ч. гепарин натрия, далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, фондапаринукс натрия) и пероральные (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан). Использование пероральных антикоагулянтов в клинической практике непрерывно растет. Все они имеют предсказуемый результат, при их применении не обязательно контролировать параметры свертываемости [1]. Однако проведение тромболизисной терапии пациентам с ишемическим инсультом на фоне приема антикоагулянтов можно рассмотреть, если соответствующие лабораторные тесты, такие как АЧТВ, МНО, экариновое время свертывания, тромбиновое время или оценка анти-Ха активности в пределах нормы, или если последняя доза ПОАК была принята более 48 часов назад при нормальной функции почек [2]. Тромболитическая терапия противопоказана в течение 24 часов после приема последней дозы ПОАК с учетом их периодов полувыведения, которые могут быть увеличе-

ны при почечной недостаточности, а также у пожилых. Ситуация отлична для дабигатрана в связи с наличием быстродействующего специфического антагониста, идабизумаба. Идабизумаб представляет собой гуманизированные фрагменты антител, которые связываются с дабигатраном с аффинностью, превышающей более чем в 350 раз аффинность дабигатрана к тромбину. Это не позволяет дабигатрану связываться с тромбином и, таким образом, устраняет его антикоагулянтные эффекты. Гуманизация фрагментов антител и удаление области Fc снижает иммуногенный потенциал молекулы. Фрагменты антител не связываются с известными субстратами тромбина и не имеют активности в тестах свертываемости крови или агрегации тромбоцитов и, следовательно, сами по себе не обладают прокоагулянтным или антикоагулянтным действием [3-6]. После нейтрализации эффекта дабигатрана и оценки параметров коагуляции выполнение внутривенного тромболизиса в пределах 4,5 часов после развития среднетяжелого или тяжелого инсульта представляется возможным и безопасным, что продемонстрировано серией клинических случаев [7, 8]. В начале 2019 г. был опубликован обновленный национальный клинический протокол «Реперфузионная терапия ишемического инсульта», в котором подробно представлен алгоритм проведения ТЛТ у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты [9].

Цель исследования — демонстрация клинического опыта применения идабизумаба для

нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентки с ИИ перед выполнением ТЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больная М., 47 лет, поступила 08.03.2020 г. в 13 ч 50 мин. в первичное сосудистое отделение на базе ГАУЗ СО Городской больницы города Каменск-Уральского. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на выраженную слабость в левых конечностях. С ее слов, заболела остро 08.03.2020 в 11 ч. 30 мин., когда появились вышеописанные жалобы.

Из анамнеза известно, что пациентка около 23 лет страдает гипертонической болезнью. Примерно с 1995 года наблюдается с диагнозом «венотическая недостаточность нижних конечностей», по поводу чего с февраля 2019 года принимает дабигатран 150 мг 2 раза в сутки.

При поступлении состояние тяжелое. Пациентка нормального телосложения, повышенного питания (рост 172 см, вес 124 кг, ИМТ 42). Кожные покровы физиологической окраски. Подкожная венотическая сеть на нижних конечностях визуально не выражена. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, число дыханий — 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 68 в минуту, артериальное давление — 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена, отеков нет.

Пациентка в состоянии оглушения (значение по шкале комы Глазго 13 баллов). Доступна речевому контакту, но на вопросы отвечает односложно, инструкции выполняет частично. Менингеальных симптомов нет. Зрачки равной величины, реакции на свет (прямая и содружественная) сохранены, движения глазных яблок умеренно ограничены влево. Центральный парез мышц лица слева, глотание и фонация не нарушены. Грубый левосторонний гемипарез, объем активных движений 0-1 баллов. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены слева, симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы правыми конечностями выполняет удовлетворительно, левыми не выполняет. Значение по шкале тяжести инсульта (NIHSS) — 16 баллов. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга признаков острого нарушения мозгового кровообращения не выявлено (рис. 1). При КТ ангиографии (рис. 2.) значимых стенозов в сосудах головного мозга также не выявлено.

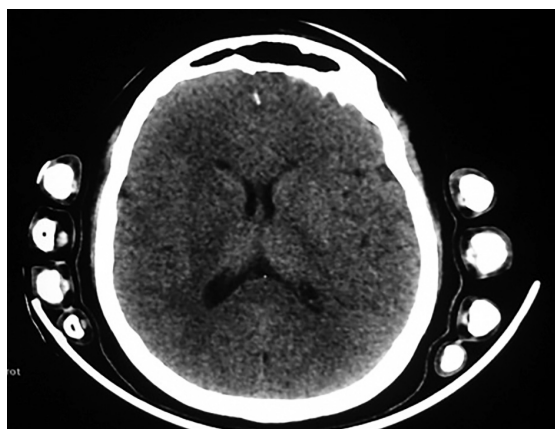


Рис. 1. КТ головного мозга при поступлении: отсутствие ишемических изменений



Рис. 2. КТ ангиография

Принимая во внимание острое начало заболевания, данные анамнеза, наличие неврологической симптоматики, у пациентки диагностирован ИИ в бассейне правой внутренней сонной артерии. С учетом ранних сроков заболевания (поступила в пределах «терапевтического окна») пациентке было показано проведение ТЛТ. Единственным противопоказанием для ТЛТ являлось применение дабигатрана. Время приема последней дозы препарата 08.03.2020 г. в 9 часов утра. Для оценки наличия антикоагулянтного эффекта дабигатрана было определено тромбиновое время (ТВ), значение которого находилось за пределами верхней границы референсного диапазона и составляло 50 секунд при норме 14-16 секунд.

С целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана в 14 ч 10 мин был введен специфический антагонист идаруцизумаб. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендуемая доза идаруцизумаба составила 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат вводился внутривенно последовательно 2 раза по 2,5 г (50 мл) в течение не более 5-10 мин. После введения идаруцизумаба начато проведение ТЛТ алтеплазой (Актилизе®) по стандартной схеме, суммарная доза препарата составила 90 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через сутки после проведения ТЛТ, по данным КТ головного мозга, обнаружен очаг ишемии в лобной, теменной и височной долях справа размером около 90 × 50 × 65 мм (рис. 3).

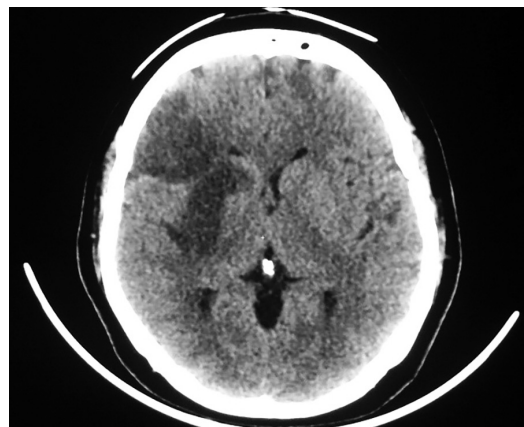


Рис. 3. КТ головного мозга через 24 часа после проведения ТЛТ

Согласно определению клинического улучшения, на фоне ТЛТ показатель NIHSS должен уменьшиться как минимум на 4 балла в первые сутки, в описываемом случае он уменьшился с 16 до 6 баллов. На третьи сутки показатель NIHSS составлял 5 баллов, а к выписке из стационара на 19 сутки — 4 балла. При КТ-ангиографии брахиоцефальных артерий данных за гемодинамически значимые стенозы БЦА и сосудов ГМ не выявлено. Таким образом, у пациентки развился ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии с левосторонним гемипарезом. МРТ головного мозга была выполнена на 19-е сутки заболевания. Заключение: поздний подострый ишемический инфаркт, переход в стадию формирования глиоза в правой лобной, височной, теменной долях, правом островке, правой подкорке, что соответствует бассейну правой СМА (рис. 4).

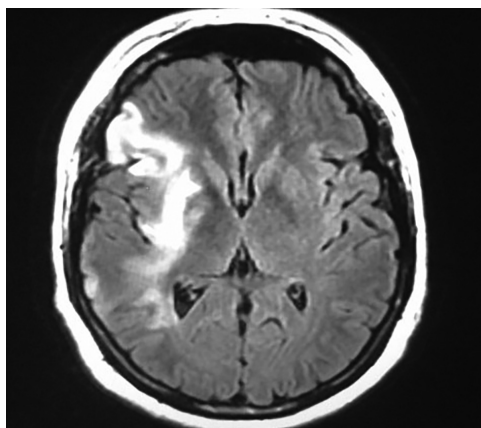


Рис. 4. МРТ головного мозга на 19-е сутки после проведения ТЛТ

Пациентка М. была выписана из стационара на 19-е сутки с показателем mRS 3 балла и направлена на второй этап реабилитации.

ДИСКУССИЯ

Устранение антикоагулянтного эффекта с помощью идаруцизумаба является дополнительной терапевтической возможностью в случае развития не только ишемического инсульта, но и внут-

ричерепного кровоизлияния (ВЧК) у пациентов, получающих дабигатран. На фоне антикоагулянтной терапии регистрируется высокая смертность у пациентов с ВЧК. Для экстренных ситуаций, когда требуется немедленное устранение антикоагулянтной активности, существует специфический антагонист к дабигатрану, препарат Праксбайнд® (идаруцизумаб), введение которого позволяет нейтрализовать антикоагулянтный эффект препарата ПРАДАКСА (дабигатран). Представленное наблюдение, как и данные других авторов, отражающие реальную клиническую практику [10-15], подтверждают, что у пациентов с развившимся на фоне приема дабигатрана ишемическим инсультом, введение идаруцизумаба безопасно и позволяет провести ТЛТ. В настоящее время возможность нейтрализации эффекта ПОАК имеется только для дабигатрана. Дабигатран 150 мг при приеме два раза в сутки — единственный ПОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ФП [16]. Выбор дозы дабигатрана в соответствии с инструкцией по применению ассоциировано с меньшим, чем на варфарине, риском больших кровотечений, внутривенных и жизнеугрожающих кровотечений. Дабигатран — единственный ПОАК, для которого в РФ зарегистрирован специфический антагонист, позволяющий нейтрализовать антикоагулянтный эффект, что позволяет выполнить тромболизис в случае развития ишемического инсульта [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демонстрируя клинический опыт применения идаруцизумаба для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентки с ИИ перед выполнением ТЛТ, мы показали возможность проведения в экстренных ситуациях данной манипуляции пациентам, принимающих пероральный антикоагулянт дабигатран. Применение специфического антагониста идаруцизумаба возможно сегодня только при применении дабигатрана. На клиническом примере показан благоприятный прогноз и снижение риска инвалидизации пациента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Клинические Рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», 2017 г. РКО, рабочая группа по разработке рекомендаций «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» акад. РАН Ревизвили А.Ш. (г. Москва), акад. РАН Шляхто Е.В. (г. Санкт-Петербург)
2. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, Stroke. 2018;49:eXXX-eXXX. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
3. Blood / Schiele et al. – 2013;121:3554–62.
4. Stangier et al. OR 320; представлено на ISTH 2015
5. Прадакса®: КХЛП, 2017
6. Thromb Haemost / Schmohl et al. – 2017;117:269–76.
7. J. Steffel et al. // European Heart Journal (2018) 00, 1–64 doi:10.1093/eurheartj/ehy136
8. Первый опыт тромболитической терапии инфаркта мозга в Российской Федерации после применения идаруцизумаба / Пудов Е. В., Сухачева Н. Н., Петелина И. С. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):68–71.
9. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. Москва; 2019. 80 с. [Reperfusion therapy for ischemic stroke. Clinical protocol]. Moscow; 2019. 80 p.] <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/06/NF0014418.pdf>.
10. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion / Diener H. C., Bernstein R., Butcher K. et al. // Int J Stroke. 2017 Jan; 12(1):9–12. doi: 10.1177/1747493016669849.
11. Idarucizumab for dabigatran reversal-full cohort / Pollack Jr. C. V., Reilly P. A., van Ryn J. et al.
12. Idarucizumab in dabiga — tran-treated patients with acute ischemic stroke receiving Alteplase: a systematic review of the available evidence / Pikija S., Sztrih L. K., Sebastian Mutzenbach J. et al. // CNS Drugs. 2017 Sep;31(9): 747–757. – doi: 10.1007/s40263-017-0460-x.
13. Kermer, P., Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany — a national case collection // Int J Stroke. 2017 Jun;12(4):383–391. doi:

10.1177/1747493017701944.

14. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke after reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab / Sanak D., Jakubicek S., Cernik D. et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2018 May;89(5): 549-550. – doi: 10.1136/jnnp-2017-316449.

15. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after idarucizumab reversal of dabigatran effect: Analysis of the cases from Taiwan / Fang C. W., Tsai Y. T., Chou P. C. et al. // J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 Mar;28(3): 815-820. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.029. Epub 2018 Dec 17.

16. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6; Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91; Granger C et al. N Engl J Med 2011;365:981–92; Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf 09 августа 2017

17. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, Stroke. 2018;49:eXXX–eXXX. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158, Diener H-C et al; International Journal of Stroke 0(0) 1–4, J. Steffel et al; European Heart Journal (2018) 00, 1–64 doi:10.1093/eurheartj/ehy136

18. Эндovasкулярное лечение тандемной острой окклюзии внутренней сонной и средней мозговой артерии при остром ишемическом инсульте / Хрипун А. И., Миронков А. Б., Лихарев А. Ю. и др. // Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. – Том 119, 3-2, 2019.

19. Новые оральные антикоагулянты (дабигатран) или варфарин? Преимущества и недостатки / Буланов А. А., Солуданов Д. А. // Сборник трудов конференции «Инновации в диагностике и лечении пациентов с неврологическими заболеваниями. От науки к практике», г. Пенза, 27 апреля 2019 г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 03.06.2021; одобрена после рецензирования 13.09.2021; принята к публикации 24.09.2021.

The article was submitted 03.06.2021; approved after reviewing 13.09.2021; accepted for publication 24.09.2021.

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ИММУННЫЕ ТОЧКИ (PD-1/PD-L1) ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Валерия Владимировна Саевец^{1,2}, Анна Юрьевна Шаманова^{1,2},
Дмитрий Михайлович Ростовцев¹

¹⁻³ ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
Челябинск, Россия

^{1,2} ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, Россия

¹ lalili2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>

² anna-sha@bk.ru

³ onco74@chelonco.ru

Аннотация

Введение. Иммуноterapia злокачественных новообразований — динамично развивающееся направление. Обсуждаются диагностические возможности в определении биомаркеров ответа опухоли на иммуноtherapy. Ведутся поиски новых диагностических «точек» ответа на основании подробных исследований канцерогенеза и клеточных биологических процессов в опухолевой и неизменной тканях. **Целью работы** является освещение одной из перспективных точек воздействия иммуноtherapy злокачественных опухолей различных локализаций на современном этапе (сигнальный путь PD1/PD-L1) с учетом имеющихся возможностей применения в практической деятельности в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Проведен анализ публикационной активности по иммуноtherapy ингибиторами иммунных контрольных точек при различных злокачественных опухолях. Поиск информационных научно-исследовательских источников проведен в открытых системах E-Library, National Library of Medicine (Pubmed), Cochrane Library за последние 10 лет. Ключевые слова поиска: рак шейки матки, рак тела матки, колоректальный рак, увеальная меланома, меланома кожи. **Результаты и обсуждение.** Проанализированы успехи и перспективы в иммуноtherapy злокачественных опухолей различных локализаций, в том числе на примере опыта применения ингибитора PD-1 пембролизумаба в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины. Освещена информация по использованию ключевых диагностических биомаркеров для прогноза и оценки ответа опухоли на данный вариант терапии. В научной печати обсуждается прогностическая и диагностическая значимость уже внедренных в практику биомаркеров (PD-L1, MSI). Успешная иммуноtherapy описана при лечении рака тела матки, рака толстой кишки, колоректальном раке. При этом результаты исследования эффективности иммуноtherapy при увеальной меланоме дискуссионные. **Заключение.** Воздействие на сигнальный путь PD1/PD-L1 применением ингибиторов иммунных контрольных точек (пембролизумаб, атезолизумаб и др.) — одно из перспективных направлений в терапии ЗНО различных локализаций. Определение ряда биомаркеров иммуногистохимическим методом, методом ПЦР (рецептор PD-L1, MSI) позволяет выделить те случаи ЗНО, иммуноtherapy которых может дать положительный эффект. Ведется поиск новых подходов к воздействию на сигнальные пути контрольных иммунных точек через разработки новых комбинированных препаратов. А также продолжают исследования в определении предиктивности уже используемых биомаркеров ответа на иммуноtherapy.

Ключевые слова: иммуноtherapy, ингибиторы контрольных иммунных точек, микросателлитная нестабильность

Для цитирования: Саевец, В. В. Противоопухолевое воздействие на контрольные иммунные точки (PD-1/PD-L1) при злокачественных новообразованиях / В. В. Саевец, А. Ю. Шаманова, Д. М. Ростовцев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 78-84. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-78-84>.

@ Саевец В.В., Шаманова А.Ю., Ростовцев Д.М., 2021

ANTITUMOR EFFECT ON IMMUNE CONTROL POINTS (PD-1/PD-L1) IN MALIGNANT NEOPLASMS. LITERATURE REVIEW

V.V. Saevets¹, A.Y. Shamanova², D.M. Rostovcev³

¹⁻³ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

^{1,2} South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹ lalili2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>

² anna-sha@bk.ru

³ onco74@chelonco.ru

Abstracts

Introduction. Immunotherapy of malignant neoplasms is a dynamically developing field. Diagnostic possibilities in determining the biomarkers of the tumor response to immunotherapy are discussed. The search for new diagnostic «points» of response is being conducted on the basis of detailed studies of carcinogenesis and cellular biological processes in tumor and unchanged tissues. **The aim of this work** is to highlight one of the promising points of influence of immunotherapy of malignant tumors of various localizations at the present stage (the PD1/PD-L1 signaling pathway), taking into account the available possibilities of application in practice in the Russian Federation. The analysis of the published activity on immunotherapy with immune checkpoint inhibitors in various malignant tumors was carried out. The search for information research sources was conducted in the open systems E-Library, National Library of Medicine (Pubmed), Cochrane Library for the last 10 years. The article analyzes the progress and prospects in the immunotherapy of malignant tumors of various localizations, including the experience of using the PD-1 inhibitor pembrolizumab in the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. Information on the use of key diagnostic biomarkers for the prognosis and evaluation of the tumor response to this therapy option is highlighted. The prognostic and diagnostic significance of biomarkers already implemented in practice (PD-L1, MSI) is discussed in the scientific press. Successful immunotherapy has been described in the treatment of uterine body cancer, colon cancer, and colorectal cancer. At the same time, the results of the study of the effectiveness of immunotherapy in uveal melanoma are debatable. **Conclusion.** The effect on the PD1/PD-L1 signaling pathway with the use of immune checkpoint inhibitors (pembrolizumab, atezolizumab, etc.) is one of the promising directions in the treatment of ZNO of various localizations. The determination of a number of biomarkers by immunohistochemical method, by PCR (PD-L1 receptor, MSI) allows us to identify those cases of ZNO, immunotherapy of which can give a positive effect. New approaches are being sought to influence the signaling pathways of immune control points through the development of new combined drugs. And research is also continuing to determine the predictivity of already used biomarkers of the response to immunotherapy.

Keywords: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, microsatellite instability.

For citation:

Saevets, V. V. Antitumor effect on immune control points (PD-1/PD-L1) in malignant neoplasms / V. V. Saevets, A. Y. Shamanova, D. M. Rostovcev // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 78-84. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-78-84>.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия злокачественных новообразований на современном этапе — это динамично развивающееся направление в терапии опухолей. На сегодняшний день активно обсуждаются диагностические возможности в определении уже зарекомендовавших себя биомаркеров ответа опухоли на иммунотерапию, а также ведутся поиски новых диагностических «точек» ответа на основании подробных исследований канцерогенеза и клеточных биологических процессов в опухолевой и неизменной тканях.

Еще в середине прошлого века показано, что в организме происходят процессы иммунного надзора за опухолью посредством распознавания чужеродных антигенов иммунокомпетентными клетками и «уничтожения» их цитотоксическими клетками [1-2]. Чтобы предотвратить неконтролируемую активацию Т-лимфоцитов и реактивные иммунные реакции, физиологически предусмотрены «тормоза» в виде иммунных контрольных точек, таких как CTLA-4 и PD-1 на Т-лимфоцитах [3-5]. Геномные перестройки в клетках злокачественных новообразований, по-

явление опухолевых неоантигенов, а также специфические мутации в опухоли — все это ставит под угрозу способность иммунной системы распознавать или оказывать противоопухолевое воздействие [6]. Понимание того, что опухоль способна блокировать противоопухолевый иммунный ответ организма посредством сигнального пути PD-1 / PD-L1 привело к разработке ингибиторов иммунных контрольных точек (CPI, check-point inhibitors) (препаратов для блокады рецептора PD-1 или его лиганда PD-L1) [4]. Рецептор PD-1 представляет собой белок на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов, называемый рецептором программируемой клеточной гибели. Данный рецептор может связываться с лигандом PD-L1 (реже PD-L2) на поверхности опухолевой клетки и подавлять активацию цитотоксических лимфоцитов, «ускользая» от действия противоопухолевого иммунитета [5-10]. Понимание этих процессов легло в основу разработки подходов к иммунотерапии ЗНО с целью ингибирования иммунных контрольных точек и поддержании в активном состоянии Т-лимфоциты [6-10]. Возможная точка воздействия при данном варианте терапии — блокада взаимодействия между рецептором цито-

токсического лимфоцита PD-1 и опухолевым лигандом PD-L1 с использованием PD-1 ингибитора (ниволумаб, пембролизумаб), PD-L1 ингибитора (дурвалумаб, атезолизумаб), CTLA-4 ингибитора (тремелиумаб, ипилиумаб). Блокада данных точек приводит к активации иммунной системы в ее противоопухолевом воздействии [6-9]. Ключевой проблемой в широком внедрении иммунотерапии ЗНО остается воздействие на иммунную систему с целью коррекции серьезных побочных эффектов (аутоиммунные реакции организма и неспецифическое воспаление) [8]. Таким образом, применение препаратов-ингибиторов контрольных точек иммунитета (CPI) открывает новые перспективы в контроле и активации иммунной системы организма при различных ЗНО, а также влиянии на процессы «ускользания» опухоли от иммунного ответа организма [9]. Данные подходы в современных условиях активно применяются при лечении таких ЗНО, как рак тела матки [11-12], рак шейки матки [12-20], меланома кожи [20-26], в том числе увеальная меланома (УМ) [27-36], рак почки [37], рак мочевого пузыря [38], рак толстой кишки [10,39-40], рак легкого [41]. Определение возможности назначения иммунотерапии для лечения ЗНО определяется на основании определения диагностических биомаркеров, к которым относятся определение иммуногистохимическим методом (ИГХ) экспрессии PD-L1, а также обнаружение микросателлитной нестабильности (MSI) методом ИГХ и/или полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Цель работы — освещение одной из перспективных точек воздействия иммунотерапии злокачественных опухолей различных локализаций на современном этапе (сигнальный путь PD1/PD-L1) с учетом имеющихся возможностей применения в практической деятельности в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикационной активности по иммунотерапии злокачественных опухолей различных локализаций (рак шейки и тела матки, колоректальный рак, меланома (увеальная и меланома кожи)). Ключевые слова поиска: рак шейки матки, рак тела матки, колоректальный рак, увеальная меланома, меланома кожи. Освещена информация по использованию ключевых диагностических биомаркеров для прогноза и оценки ответа опухоли на данный вариант терапии. Поиск информационных научно-исследовательских источников проведен в открытых системах E-Library, National Library of Medicine (Pubmed), Cochrane Library за последние 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отношении применения CPI ниволумаба и пембролизумаба (ингибиторы PD-1) на примерах метастатических меланом кожи авторы продемонстрировали активацию иммунной системы с противоопухолевым действием [20-26]. Был проведен ряд исследований действия ингибиторов контрольных иммунных точек при увеальной меланоме [27-36]. В работе L. A. Kottschade et al. (2016) [34] авторы показали положительный эффект от терапии пембролизумаба при УМ [34]. Ими было исследовано 10 пациентов с УМ IV стадии, получавших терапию анти-PD1. По результатам из 8 пациентов был получен 1 случай стабильного течения патологии без прогрессирования, 1 случай полного ответа и 2 частичных ответа на иммунотерапию [34].

В противоречие данной публикации A.P. Algazi et al. (2016) [33], при анализе показателей выживаемости (без прогрессирования и общей выживаемости) подтвердили, что применение CPI (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб) не дает длительной ремиссии при метастатической УМ [33]. Исследование было проведено на 58 пациентах с метастазирующей УМ при IV стадии за период 2009-2015 годы. Однако в открытой научной печати активно дискутируется вопрос о возможности применения иммунотерапии при УМ [27-36]. В 2016 году L.D. Rothermel et al. (2016) [42] определили лимфоциты с устойчивой противоопухолевой реактивностью при УМ, сравнимую с лимфоцитами при кожной меланоме [42]. Авторы исследовали ткани 16 случаев метастазов УМ (в печени) и 35 случаев меланомы кожи и сравнивали характеристики популяций опухолевых клеток и Т-лимфоцитов [42]. В работе A. Javed et al. (2020) [43] продемонстрировано, что лимфоциты при УМ стоит рассматривать с позиций противоопухолевой защиты организма вместе с натуральными киллерами в очагах метастазов УМ [43]. На сегодняшний день в практике онколога-химиотерапевта рекомендовано всем пациентам с метастатической увеальной меланомой и ожидаемой продолжительностью жизни более 3-х месяцев при отсутствии противопоказаний проводить монотерапию блокаторами PD1 или комбинацией блокаторов PD1 и CTLA4 [27].

Экспрессия PD-L1 в тканевом материале рассматривается как прогностический маркер успешности иммунотерапии [13].

Препараты CPI (анти-PD-1 и PD-L1 антитела) достаточно эффективны на примере рака шейки матки. Так, в работе Enwere E. (2017) [13] показано, что высокий процент экспрессии маркера PD-L1 коррелирует с показателями ответа на лечение препаратами CPI.

Микросателлитная нестабильность (MSI) является маркером дефицита в системе репарации неспаренных оснований (dMMR). MSI/dMMR может быть идентифицирован с помощью иммуногистохимии для обнаружения потери белков MMR и/или молекулярных тестов для выявления микросателлитных изменений. Вместе с опухолевой мутационной нагрузкой и экспрессией PD-1/PD-L1 он играет роль прогностического биомаркера для иммунотерапии [44].

Имеются рекомендации 2019 года Европейского медицинского онкологического общества (ESMO, European Society For Medical Oncology) [44] по тестированию рака на MSI для последующего назначения анти-PD-1/PD-L1-терапии. На сегодняшний день скрининговым методом выявления микросателлитной нестабильности является гистологическое исследование с иммуногистохимическим исследованием с парами белков (MLH1+PMS2, MSH2+MSH6). При отсутствии экспрессии белков PMS2 и MSH6 необходима ПЦР диагностика [44].

В работе Bonneville R. (2017) [45] были проанализированы данные всего экзоста порядка 11139 случаев ЗНО различных локализаций из Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas and Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments). Авторами обнаружено, что распространенность микросателлитной нестабильности (MSI) была выявлена в 39 типах опухолей [45] (рис. 1).

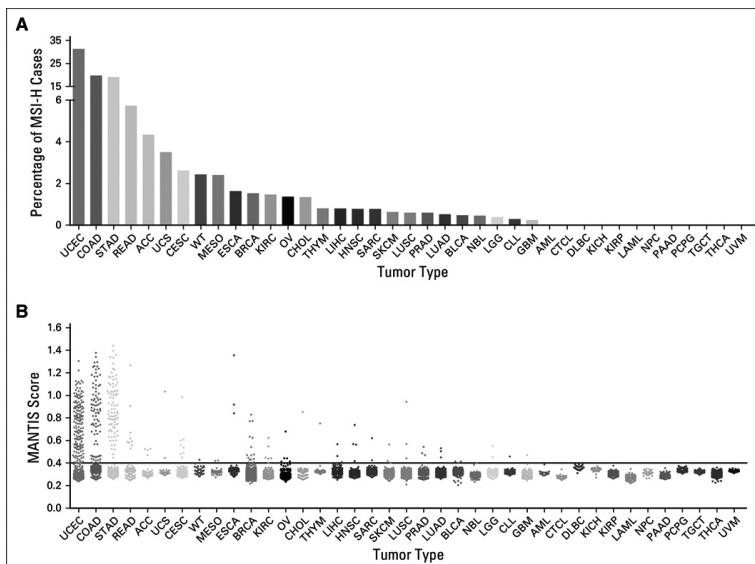


Рис. 1. Встречаемость микросателлитной нестабильности (MSI-High) при различных злокачественных новообразованиях (А — процент MSI-High; В — данные по тем же опухолям на основании информации из базы данных MANTIS (данные секвенирования следующего поколения (NGS)) [45]

В рутинной практике активно проводится определение наличия микросателлитной нестабильности и дефектов в системе репарации ДНК (dMMR) (иммуногистохимическим методом (ИГХ) и/или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)) как одного из важных предсказательных факторов ответа на лечение. Дефекты в системе репарации ДНК приводят к формированию неизлечимых микросателлитных последовательностей, наличие которых в свою очередь может приводить к формированиюNeo антигенов опухолевой клетки. Вместе с тем, что дефекты системы репарации ДНК, по мнению ряда авторов, — это одни из ступеней канцерогенеза за счет вторичного участия в механизмах клеточного обновления (пролиферации клеток и апоптоза), данная «точка приложения» диагностических методов (ИГХ, ПЦР) имеет ценность [46].

Данные М. Deshpande (2020) [46] на примере ЗНО женской репродуктивной системы свидетельствуют о том, что MSI и начальные мутации вызывают каскад дополнительных мутаций в онкорегуляторных, опухолесупрессорных и репарационных генах. Кроме того, идентификация генов, пораженных в каждом конкретном типе рака, поможет лучше понять этапы прогрессирования рака и разработать маркеры для эффективного и своевременного скрининга [46] (рис. 2).

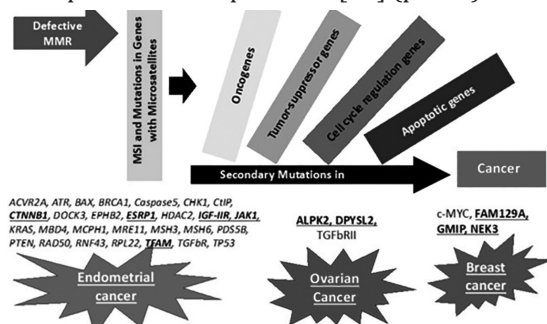


Рис. 2. Каскад мутационных изменений в генах онкогинекологических заболеваний, запускаемый дефектами системы репарации неспаренных оснований (dMMR) [46]

Как уже упоминалось, частота встречаемости микросателлитной нестабильности при ЗНО разных локализаций различная. Следует понимать, что отсутствие MSI-H достоверно не может свидетельствовать об отсутствии эффекта от применения ингибиторов контрольных точек (CPI). Например, в работе D.T. Le et al. (2015) [47] описан феномен, который требует дальнейших углубленных исследований. Так, авторы проанализировали соматические мутации, которые были предсказаны как «вредные» в генах системы репарации ДНК (MMR): MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, среди образцов MSI-H и микросателлитностабильных опухолей (MSS) на примерах карциномы надпочечника, рака шейки матки и мезотелиомы. Авторами было выявлено, что в 28 случаях из 466 микросателлитностабильных опухолей (MSS) обнаружены мутации в перечисленных генах, кодирующих белки системы репарации неспаренных оснований (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) [47].

С целью анализа последних современных мировых и российских данных по иммунотерапии ЗНО в онкогинекологии нами проанализирован клинический случай применения ингибиторов контрольных иммунных точек (пембролизумаб) на базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦО и ЯМ).

Пациентка С., 52 года, поступила в онкологическое отделение гинекологическое в апреле 2020 года с диагнозом «рак шейки матки, IVB стадия (T4BN1M1), угроза кровотечения». Из сопутствующей патологии: уретерогидронефроз правой почки, каликоэктазия слева, хроническая болезнь почек C36 (СКФ 31 мл/мин/1,73 м²). Наследственность по онкологической патологии не отягощена. Диагноз был морфологически верифицирован после биопсии шейки матки. Гистологическое заключение: рост инвазивной плоскоклеточной карциномы. По ИГХ-PD-L1 статус отрицательный. По данным обследования при мультиспиральной компьютерной томографии органов малого таза (МСКТ): у пациентки объемное образование шейки матки, образования яичников с вовлечением в опухолевый процесс тела матки, обоих мочеточников (с формированием двусторонней уретероэктазии), петель сигмовидной кишки и ее брыжейки, передней стенки верхнеампулярного отдела прямой кишки, метастатическое поражение лимфатических узлов таза. Признаки перитонеального канцероматоза (рис. 3).



Рис. 3. Данные МСКТ органов малого таза до лечения

По данным фиброколоноскопии (ФКС) были диагностированы признаки ЗНО восходящей кишки, выполнена биопсия. По гистологическому заключению верифицирован рост злокачественного новообразования эпителиоидноклеточного состава в слизистой оболочке восходящей кишки. Морфологическая картина может соответствовать нейроэндокринной опухоли или вторичному поражению кишки. Для верификации диагноза проведено ИГХ: гистологическая картина и иммунофенотип опухоли могут соответствовать росту плоскоклеточной неороговевшей карциномы в слизистой оболочке восходящей ободочной кишки.

Таким образом, у пациентки диагностирована злокачественная опухоль шейки матки с распространением на тело матки, яичники, канцероматозом малого таза и прорастанием опухоли в восходящую кишку с формированием свищевого хода. Такое массивное распространение опухолевого процесса ограничивает онколога в выборе терапии. Единственным методом лечения, с учетом стадии опухолевого процесса, является проведение противоопухолевой лекарственной терапии, однако формирование свища является абсолютным противопоказанием к данному варианту лечения. В таких сложных клинических ситуациях первым этапом выполняется симптоматическое лечение, направленное на купирование свищевого хода с последующим проведением химиотерапии. На основании вышеизложенного пациентке было выполнено паллиативное хирургическое лечение в объеме резекции большого сальника, формирование обходного илеотрансверзоанастомоза и эмболизация ветви артерии — ileocolica. Вторым этапом проведено 7 циклов первой линии химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC-6. С учетом угрозы кровотечения назначение препарата «Бевацизумаб» было противопоказано. При контрольном обследовании по МСКТ малого таза диагностировано прогрессирование опухолевого процесса с ростом опухоли в задний и передний своды влагалища, инвазией в ректосигмоидный отдел кишки и стенки тонкой кишки с вовлечением задней стенки мочевого пузыря, правых подвздошных сосудов, инфильтрацией тканей правой подвздошной области и множественные очаги в паренхиме печени (рис. 4).



Рис. 4. Данные МСКТ малого таза, брюшной полости после химиотерапии

С учетом прогрессирования процесса на фоне платиносодержащей химиотерапии единственным методом лечения для данной пациентки яв-

ляется проведение иммунотерапии, при этом PD-L1-статус в первичной опухоли был негативный. С целью поиска PD-L1-рецепторов была выполнена трепанбиопсия новых очагов опухоли в печени с последующим ИГХ-определением микросателлитной стабильности метастаза плоскоклеточной карциномы в печени.

В исследуемом тканевом образце выявлена экспрессия PD-L1, CPS = 5. Учитывая статус экспрессии PD-L1, назначена иммунотерапия препаратом пембролизумаб 200 мг в/в капельно в 1-й день; цикл лечения — 21 день. Данный препарат входит в клинические рекомендации по лечению больных с метастатическим раком шейки матки при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1) [14]. На фоне лечения отмечено улучшение общего состояния пациентки, а также нормализация клинико-биохимических показателей, что косвенно указывает на положительную динамику лечения. Таким образом, иммунотерапия как перспективный вариант лечения ЗНО, остается актуальным как с точки зрения научных исследований биомаркеров успешного ответа на лечение, так и с позиций применения ингибиторов иммунных контрольных точек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопление фактических данных за последнее десятилетие при исследованиях ЗНО различных локализаций продемонстрировало важность иммунной системы в распознавании и устранении трансформированных злокачественных клеток. Применение ингибиторов CPI на сегодняшний день — активно разрабатываемое направление как с точки зрения практического здравоохранения, так и с позиции научных исследований, количество которых нарастает за последние 10 лет. Несомненно, ингибиторы контрольных точек иммунитета совершили прорыв в терапии злокачественных новообразований (ЗНО): за счет неспецифического воздействия на опухоль применение CPI возможно при большем гистогенетическом и локализационном многообразии ЗНО; эффект воздействия CPI будет наблюдаться и сохраняться вне зависимости от таких предикторов эффективного «ответа» опухоли на лечение, как гистотип ЗНО, степень злокачественности, индекс пролиферативной активности и прочие; а также возможность сохранения эффекта от применения CPI без поддерживающей терапии [6]. Несмотря на успешные результаты применения CPI ведется поиск новых терапевтических комбинаций.

Воздействие на сигнальный путь PD1/PD-L1 применением ингибиторов иммунных контрольных точек (пембролизумаб, атезолизумаб и др.) — одно из перспективных направлений в терапии ЗНО различных локализаций. Определение ряда биомаркеров иммуногистохимическим методом, методом ПЦР (рецептор PD-L1, MSI) позволяет выделить те случаи ЗНО, иммунотерапия которых может дать положительный эффект. Ведется поиск новых подходов к воздействию на сигнальные пути контрольных иммунных точек через разработки новых комбинированных препаратов. А также продолжают исследования в определении предиктивности уже используемых биомаркеров ответа на иммунотерапию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Burnet M. Cancer — a biological approach: III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications // *Br Med Journal*.— 1957.— 1(5023).— P. 841-847.]
2. Thomas L. Delayed hypersensitivity in health and disease. In: Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states // Hoeber-Harper— 1959.— P. 529-532.
3. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance / P.C. Tumeh, C. L. Harview, J.H Yearley, I. P.Shintaku, E.J. M. Taylor, L.Robert, B.Chmielowski, M.Spasic, G. Henry, V. Ciobanu, A. N West, M. Carmona, C.Kivork, E. Seja, G. Cherry, A. J Gutierrez, T. R Grogan, C. Mateus, G.Tomasic, J. A Glaspy, R.O. Emerson, H.Robins, R. H Pierce, D.A. Elashoff, C.Robert, A.Ribas // *Nature*.— 2014.-515 (7528).— P.568-571. doi:10.1038/nature13954.
4. Yiping Yang . Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer / *J. Clin. Invest*.— 2015.-125(9).— P.3335-3337. <https://doi.org/10.1172/JCI83871>.
5. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy / L. Galluzzi, T. A. Chan, G. Kroemer, J. D. Wolchok, A. López-Soto // *Sci Transl Med*. -2018.— 10(459).— eaat7807. doi: 10.1126/scitranslmed.aat7807.
6. Abbott M., Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy // *Seminars in Oncology Nursing*.-2019.— 35(5).— P. 150923. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.08.002
7. Лепик, К. В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом // *Клиническая онкогематология*. – 2018. – 11(4). – С.303-312.
8. Delivery technologies for cancer immunotherapy / R.S. Riley, C. H. June, R. Langer, M.J. Mitchell // *Nat. Rev. Drug. Discov*.— 2019.— 18(3).— P. 175-196. doi: 10.1038/s41573-018-0006-z.
9. Velcheti V., Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer / *Am. Soc. Clin. Onco. Educ. Book*.— 2016.-35.— P. 298-308. doi: 10.1200/EDBK_156572.
10. Zhang S., Kelaria J., Kerstetter J. The functional and prognostic implications of regulatory T-cells in colorectal carcinoma / *Journal Gastrointest. Oncol*. – 2015. – 6. – P.307
11. Клинические рекомендации: Рак тела матки и саркомы матки / ред. совет: Л. А. Ашрафян и др. — Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» 2020 URL: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_tela_matki_i_sarkomy_matki.pdf (дата обращения 13.05.2021).
12. Zhang C., Yang Q. Predictive Values of Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression for Prognosis, Clinicopathological Factors, and Response to Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death-Ligand 1 Inhibitors in Patients With Gynecological Cancers: A Meta-Analysis / *Front Oncol*. — 2021.-1.-10.— P. 572203. doi: 10.3389/fonc.2020.572203.
13. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer / E. K.Enwere, E.N.Kornaga, M.Dean, T.A.Koulis, T.Phan, M.Kalantarian, M.Köbel, P.Ghatage, A.M. Magliocco, S. P.Lees-Miller, C. M.Doll // *Modern Pathology*. — 2017. — Т. 30. — №. 4. — С. 577. doi: 10.1038/modpathol.2016.221.
14. Клинические рекомендации: Рак шейки матки / ред. совет: Л.А. Ашрафян и др. — Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» 2020 URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf (дата обращения 13.05.2021).
15. Tumor molecular profiling of responders and non-responders following pembrolizumab monotherapy in chemotherapy resistant advanced cervical cancer / Ngoi N. Y. L., Heong V., Lee X.W. et al. // *Gynecol. Oncol. Rep*. – 2018.-24. – P. 1–5. – Doi: 10.1016/j.gore.2018.01.009.
16. Identification of a prognostic immune signature for cervical cancer to predict survival and response to immune checkpoint inhibitors / Yang S., Wu Y., Deng Y., et al. // *Oncoimmunology*. – 2019. – 8. – e1659094.
17. RANK-RANKL Signaling in Cancer of the Uterine Cervix: A Review / van Dam P. A., Verhoeven Y., Jacobs J. et al. // *Int. J. Mol. Sci*. – 2019.-20. – P. 2183. – Doi: 10.3390/ijms20092183.
18. ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18: A phase III, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer / Lorusso D., Colombo N., Coleman R. L. et al. // *J. Clin. Oncol*. – 2020.-38.-TPS6096. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_
19. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential / J. Rotman, L. A. S. de Otter, E. S. Jordanova // *Front. Immunol*.— 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596825>(Netherlands)
20. Targeting the PD-1 Axis with Pembrolizumab for Recurrent or Metastatic Cancer of the Uterine Cervix: A Brief Update / Y. Verhoeven, D. Quatannens, P.A. van Dam // *Int. J. Mol*.— 2021.— 22(4).— P. 1807. <https://doi.org/10.3390/ijms22041807>.
21. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer / Brahmer J. R., Tykodi S. S., Chow L. Q. et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2012. – 366. – P. 2455–2465.
22. Chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: Potential for patient selection for immunotherapy? / Messina J. L., Fenstermacher D. A., Eschrich S. et al. // *Sci. Rep*. – 2012. – 2. – P. 765.
23. Immunotype and immunohistologic characteristics of tumor-infiltrating immune cells are associated with clinical outcome in metastatic melanoma / Erdag G., Schaefer J. T., Smolkin M. E. et al. // *Jr. Cancer Res*. – 2012. – 72. – P.1070–1080.
24. Tsai K. K., Loo K., Khurana N. Clinical characteristics predictive of response to pembrolizumab in advanced melanoma. / *ASCO Meet Abstr*. – 2015.-33. – P. 9031.
25. Hamid O, Robert C, Daud A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (antiPD-1) in melanoma / *N Engl J Med*. – 2013. – 369(2). – P. 134-144. doi:10.1056/NEJMoa1305133.
26. Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers / L.Carbognin, S.Pilotto, M.Milella, V.Vaccaro, M.Brunelli, A.Caliò, F. Cuppone, I. Sperduti, D.Giannarelli, M. Chilosi, V.Bronte, A.Scarpa, E.Bria, G.Tortora // *PloS One*.— 2015.-10 (6): e0130142. doi:10.1371/journal.pone.0130142.
27. Клинические рекомендации: Уvealная меланома: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» 2020 – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/100_1 (дата обращения 16.05.2021)
28. Kim D. W., Anderson J., Patel S.P. Immunotherapy for Uveal Melanoma / *Melanoma Manag*.— 2016.-3(2).— P. 125-135. doi: 10.2217/mmt-2015-0006.
29. Jindal V. Role of immune checkpoint inhibitors and novel immunotherapies in uveal melanoma // *Chin Clin Oncol* 2018. – 7(1). – P. 8. – doi: 10.21037/cco.2018.01.05.
30. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma / A. M Joshua, J.G. Monzon, C. Mihalciou, D.Hogg, M.Smylie, T. Cheng // *Melanoma Res*. – 2015. – 25. – P.342-7 DOI: 10.1097/CMR.0000000000000175
31. Heppt M. V., Heinzerling L., Köhler K. C. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibitiо // *Eur J Cancer*. – 2017. – 82. – P. 56-65.
32. Anti-PD-1 antibodies in metastatic uveal melanoma: a treatment option? / C. Bender, A. Enk, R.Gutzmer, J. C Hassel // *Cancer Med* 2017. – 6. – P.1581-6. – DOI: 10.1002/cam4.887
33. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies / A. P. Algazi , K. K. Tsai, A. N. Shoushtari, R.R. Munhoz, Z. Eroglu, J.M. Piulats, P. A Ott, D. B. Johnson, J. Hwang, A.I. Daud, J.A. Sosman, R.D. Carvajal,

- B.Chmielowski, M.A. Postow, J.S. Weber, R. J. Sullivan // Cancer 2016. – 122. – P.3344-53. – doi: 10.1002/cncr.30258.
34. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma / L.A. Kottschade, R.R. McWilliams, S.N. Markovic, M. S. Block, J. V. Bisneto, A. Q. Pham, B. L. Esplin, R. S. Dronca // Melanoma Res 2016. – 26. – P. 300-3. – Doi: 10.1097/CMR.0000000000000242
35. Activity of anti-PD1 drugs in uveal melanoma patients / S. Piperno-Neumann, V.Servois, P.Mariani, N.Cassoux, R. Barnhill, M. J. Rodrigues // Journal of Clinical Oncology. — 2016.— 34.-15.— P. 9588.
36. Clinical activity and safety of pembrolizumab in ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma / I. Karydis, P.Y.Chan, M.Wheater, E. Arriola, P.W. Szlosarek, C. H. Ottensmeier // Oncoimmunology. – 2016. – 5. – P.1143997. – Doi: 10.1080/2162402X.2016.1143997
37. Motzer R. J. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. Journal. Medicine. – 2015. – 373. – P.1803-1813.
38. Donin N.M. Immunotherapy in the treatment of urothelial carcinoma / Journal Urol. – 2017. – 197. – P.14-22.
39. Overman, M. J. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicenter, phase 2 study // Lancet Oncol. – 2017. – 18. – P.1182-1191.
40. Boland, C. R. Microsatellite instability in colorectal cancer / Gastroenterology. – 2010. – 138. – P. 2073-2087.
41. Reck, M. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer / N. Engl. J. Med. – 2016. – 375. – P.1823-1833.
42. Identification of an immunogenic subset of metastatic uveal melanoma / L.D. Rothermel, A.C. Sabesan, D.J. Stephens, S.S. Chandran, B.C. Paria, A. K. Srivastava, R.Somerville, J. R. Wunderlich, C. R. Lee, L. Xi, T. H. Pham, M.Raffeld, P. Jailwala, M. Kasoji, U.S. Kammula // Clin Cancer Res. – 2016.-22. – P.2237-49. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2294.
43. A. Javed, M. Milhem. Role of Natural Killer Cells in Uveal Melanoma / Cancers (Basel). – 2020. – 9. – 12 (12). – P. 3694. – doi: 10.3390/cancers12123694.
44. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach / C.Luchini, F. Bibeau, M. J. L. Ligtenberg, N. Singh, A. Nottegar, T. Bosse, R. Miller, N. Riaz, J-Y Douillard, F. Andre, A.Scarpa // Ann Oncol. – 2019. – 1. – 30 (8). – P. 1232-1243. – doi: 10.1093/annonc/mdz116.
45. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types / Bonneville R., Krook M. A., Kautto E. A. et al. // JCO Precis. Oncol. – 2017. – 1. –15. – P.0.17.00073. – doi: 10.1200/P.0.17.00073..doi: 10.1200/P.0.17.00073.
46. Gynecological Cancers Caused by Deficient Mismatch Repair and Microsatellite Instability / M. Deshpande, P. A Romanski, Z. Rosenwaks, J. Gerhardt // Cancers (Basel). – 2020. – 10. – 12(11). – P.3319. doi: 10.3390/cancers12113319.
47. Le D. T., Uram J. N., Wang H. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency // N Engl J Med. – 2015. – 372(26). – P.2509-20. – doi: 10.1056/NEJMoa1500596.

Сведения об авторах

В. В. Саевец — кандидат медицинских наук
 А. Ю. Шаманова — кандидат медицинских наук
 Д. М. Ростовцев — доктор медицинских наук

Information about the authors

V. V. Saevets — MD
 A. Y. Shamanova — MD
 D. M. Rostovcev — Doctor of Science (Medicine)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 17.05.2021; одобрена после рецензирования 24.05.2021;
 принята к публикации 24.09.2021.
 The article was submitted 17.05.2021; approved after reviewing 24.05.2021;
 accepted for publication 24.09.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 85-92.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 85-92

Обзор литературы
УДК: 616.24-008.444-08
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92

ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Светлана Сергеевна Рубина ¹, Ирина Илларионовна Макарова ²

^{1,2} ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

¹ rubinamed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998>

² iim777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>

Аннотация

Введение. За последние годы были получены доказательства не только широкой распространенности обструктивного апноэ сна (ОАС) в популяции, но и прогрессирования заболевания при динамическом наблюдении за пациентами. **Цель** написания обзорной статьи — необходимость анализа современного состояния этиопатогенеза, клиники обструктивного апноэ сна с обозначением более перспективных подходов лечения и выделение факторов риска его развития. **Материалы и методы.** Анализ публикаций проведен за период 2016-2021 гг. на основе данных Elibrary, Федеральной электронной медицинской библиотеки Минздрава РФ, библиографической базы данных медицинских публикаций MEDLINE, созданной Национальной медицинской библиотекой США. Для обзора отобран 61 источник. **Результаты и обсуждение.** Обструктивное апноэ сна широко представлено в группе нарушений сна и сопоставляется с рядом клинических состояний: заболеваниями сердечно-сосудистой системы (острое нарушение мозгового кровообращения, резистентная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушение сердечного ритма), эндокринной системы (сахарный диабет, гипотиреоз, метаболический синдром, ожирение), офтальмологической патологией (нейрооптикопатии), внезапной смертью и др. Выраженная дневная сонливость вследствие ОАС является не только медицинской, но и социальной проблемой из-за увеличения травматизма, несчастных случаев на производстве и на дорогах, снижения производительности труда. **Заключение.** Внедрение комплексного междисциплинарного подхода к стандартам диагностики позволит улучшить выявление и лечение обструктивного апноэ сна, повысить качество жизни пациентов. Изменение образа жизни и использование PAP-терапии у пациентов с ОАС является в настоящее время наиболее адекватным направлением в лечении данной патологии. Высокая распространенность, серьезные последствия для здоровья нации и экономики диктуют необходимость дальнейшего изучения маркеров этого заболевания для раннего прогнозирования и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний, ассоциированных с обструктивным апноэ сна.

Ключевые слова: храп, обструктивное апноэ сна, индекс апноэ-гипопноэ, PAP-терапия.

Для цитирования: Рубина, С. С. Обструктивное апноэ сна: современный взгляд на проблему / С. С. Рубина, И. И. Макарова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 85-92. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92>.

@ Рубина С.С., Макарова И.И., 2021

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A MODERN VIEW OF THE PROBLEMSvetlana S. Rubina¹, Irina I. Makarova²^{1,2} Tver State Medical University, Tver, Russia¹ rubinamed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998>² iim777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>**Abstracts**

Introduction. In recent years, there has been evidence not only of the widespread prevalence of the obstructive sleep apnea (OSA) in the population, but also of the progression of the disease in the dynamic follow-up of patients. **The purpose** of this review article is to analyze the current state of etiopathogenesis, clinics of obstructive sleep apnea and to identify more promising treatment approaches and risk factors for its development. **Materials and methods.** The analysis of publications was performed for the period 2016-2021 on the basis of data from Elibrary, the Federal Electronic Medical Library of the Ministry of Health of the Russian Federation, the bibliographic database of medical publications MEDLINE, created by the US National Library of Medicine. Sixty-one sources were selected for the review. **Results and discussion.** Obstructive sleep apnea is widely represented in the group of sleep disorders and is correlated with a number of clinical conditions: cardiovascular diseases (acute cerebrovascular disease, resistant arterial hypertension, coronary heart disease, heart rhythm disorder), endocrine system (diabetes mellitus, hypothyroidism, metabolic syndrome, obesity), ophthalmological pathology (neurooptikopathies), sudden death, etc. Severe daytime sleepiness due to OSA is not only a medical but also a social problem due to increased injury rates, accidents at work and on the road, and decreased labor productivity. **Conclusion.** The introduction of a comprehensive interdisciplinary approach to diagnostic standards will improve the detection and treatment of obstructive sleep apnea and improve the quality of life of patients. Change of lifestyle and use of PAP-therapy in patients with OSA is currently the most adequate direction in the treatment of this pathology. High prevalence, serious consequences for the nation's health and economy dictate the need for further study of markers of this disease for early prediction and primary prevention of cardiovascular diseases and diseases associated with obstructive sleep apnea.

Keywords: snoring, obstructive sleep apnea, apnea-hypopnea index, PAP therapy.

For citation: Rubina, S. S. Obstructive sleep apnea: a modern view of the problem / S. S. Rubina, I. I. Makarova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 85-92. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92>.

ВВЕДЕНИЕ

Обструктивное апноэ сна (ОАС) определяют как периодическую остановку дыхания или как события значительного снижения поступления воздуха через верхние дыхательные пути (ВДП) при сохранении работы мускулатуры грудной клетки и живота, что сопровождается снижением сатурации и проявляется нарушением сна, храпом и дневной сонливостью [1]. ОАС может быть как самостоятельным, так и развивающимся при других патологиях [2].

За последние годы в нескольких масштабных эпидемиологических исследованиях были получены доказательства не только широкой распространенности ОАС в популяции, но и прогрессирования заболевания при динамическом наблюдении за пациентами [3].

В работе М.Н. Болотовой и соавт. [4] показано, что частота ОАС у лиц старше 30 лет составляет от 2 до 10%. В более старших возрастных группах встречаемость ОАС увеличивается: в возрасте 40-49 лет диагностируется в 38,89% случаев, 50-59 лет — в 53,21%, 60-69 лет — 50,00%, 70 лет и более — 58,82% [5]. Выявлено, что у мужчин ОАС встречается в три раза чаще, чем у женщин [6]. Гендерные отличия распространенности заболевания можно объяснить анатомией верхних дыхательных путей: у мужчин их просвет гораздо меньше, чем у женщин из-за скопления жира в области шеи [6]. Следует отметить и воздействие половых гормонов на регуляцию дыхания. В исследовании F.C.

Baker et al. [7] показано, что у женщин с переходом в климактерический период риск развития апноэ возрастает.

Представленная выше эпидемиология ОАС демонстрирует, что данная патология довольно часто встречается в мире и, вполне вероятно, что тенденция к увеличению продолжительности жизни будет способствовать ее росту. Возраст и мужской пол являются факторами риска развития ОАС.

Цель работы — необходимость анализа современного состояния этиопатогенеза, клиники обструктивного апноэ сна с обозначением более перспективных подходов лечения и выделение факторов риска его развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ опубликованных работ отечественных и иностранных ученых по изучаемой проблеме на основе данных Elibrary, Федеральной электронной медицинской библиотеки Минздрава РФ, библиографической базы данных медицинских публикаций MEDLINE, созданной Национальной медицинской библиотекой США. Поиск научных источников проводился с помощью ключевых слов «храп», «обструктивное апноэ сна», «индекс апноэ-гипопноэ», «РАР-терапия» в сочетании с «эпидемиология», «этиопатогенез», «клиника», «методы лечения ОАС». Нами был отобран 61 источник, опубликованный в передовых и высокорейтинговых журналах за период 2016-2021 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиопатогенез. В основе ОАС лежит обструкция ВДП, предрасполагающими факторами которой являются увеличение податливости стенки ВДП, снижение давления в их просвете на разных уровнях, что может возникнуть при назальной обструкции, морфологических дефектах в области глотки, ретрогнатии и микрогнатии, гипотиреозе, акромегалии и ожирении [29]. Обсуждается роль ГАМК-ергической регуляции в поддержании тонуса мускулатуры дыхательных путей на разных уровнях. В дыхательном центре ГАМК — это классический тормозный нейромедиатор, контролирующий тоническое сокращение дыхательной мускулатуры. Агонисты ГАМК способствуют усилению ГАМК-ергического торможения и развитию обструктивной патологии ВДП [8].

Выявлены особенности гомеостаза сна у пациентов с ОАС. Отмечено, что при средней степени тяжести ОАС увеличивается длительность фазы быстрого сна, что является нарушением в физиологической системе гомеостаза сна. Показано, что за счет уменьшения фазы медленного сна снижается активность анаболических процессов во время сна. У пациентов с тяжелым течением ОАС сокращается общее время длительности всех фаз сна, что в свою очередь считается нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов, дезинтеграцией и перестройкой функциональной физиологической системы в патологическую систему гомеостаза сна [30].

Существует мнение, что возникающая при ОАС гипоксия, являясь стрессором, приводит к изменениям свободнорадикального гомеостаза и может лежать в основе возникновения окислительного стресса [31], который участвует в патогенезе большого количества патологических процессов [32].

Факторы риска. Помимо хорошо изученных факторов риска ОАС (возраст, пол, период после менопаузы, окружность шеи и ожирение) выделяют и другие факторы риска. К этим факторам относят курение и употребление алкоголя; врожденные особенности строения носоглотки (низко расположенное мягкое небо, удлинённый небный язычок), нижней челюсти (ретрогнатия и микрогнатия); приобретенная патология (аденоиды, полипы, искривление носовой перегородки); заболевания центральной и периферической нервной системы (инсульты, миодистрофии, миопатии); заболевания органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма); наследственные дефекты хромосом 2p, 8p, 19p. Кроме того, выявлено, что акромегалия, гипотиреоз и сахарный диабет также являются факторами риска развития ОАС [33].

Таким образом, различные варианты причинных факторов у пациентов с ОАС формируют узость ВДП и малый просвет воздухопроводящего глоточного пространства, что является причиной обструкций ВДП, гипоксии жизненно важных органов, формирования патологической системы гомеостаза сна, нарушения в работе сердечно-сосудистой и других систем организма.

Клинические особенности. В 95% случаев клиническим симптомом являются жалобы на храп, затем на дневную сонливость и, значительно реже, на остановки дыхания во сне. Показано, что громкость храпа статистически значимо увеличивается по мере усиления степени тяжести ОАС [34].

Кроме того, пациенты отмечают жалобы на повышение артериального давления, преимуще-

ственно в утренние часы, утреннюю головную боль. Следует отметить, что выше описанные жалобы активно предъявляют лишь около 20% пациентов, поэтому часто ОАС диагностируется уже при развитии осложнений и продолжительное время остается без должного лечения [30].

А.Д. Пальманом в монографии «Обструктивное апноэ сна» представлены две группы клинических симптомов у пациентов с ОАС: ночные (храп, остановка дыхания, пробуждения, иногда с ощущением нехватки воздуха, учащенное ночное мочеиспускание, гастроэзофагеальный рефлюкс, потливость, сухость во рту, повышенная двигательная активность и гипнагогические галлюцинации) и дневные (утренние головные боли, избыточная дневная сонливость, ощущение усталости и разбитости после пробуждения и в течение дня, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, депрессия, раздражительность, снижение полового влечения и потенции) [29].

Особого внимания заслуживает нарушение когнитивных функций при ОАС. У пациентов с ОАС страдает долговременная вербальная и зрительная память, уязвимы исполнительные функции (переключение с одной задачи на другую, тормозной контроль, вовлечение оперативной рабочей памяти, гибкость мышления) и внимание [36]. В проспективных исследованиях было доказано, что ОАС повышает риск умеренных когнитивных расстройств и деменции [37].

Выявлена положительная взаимосвязь между уровнем гематологических показателей (лейкоциты, лимфоциты, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов, соотношение тромбоцитов к лимфоцитам, ширина распределения эритроцитов, гематокрит) и тяжестью ОАС: чем выше ИАГ, тем больше отклонения уровней гематологических параметров [38]. Показано, что ОАС негативно влияет на липидный обмен и уровень креатинина крови [39].

У пациентов молодого и среднего возраста с ОАС и ожирением определены независимые предикторы раннего старения сердца: развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и формирование диастолической дисфункции. Понимание возраста сердца поможет определить скорость биологического старения сердца и позволит оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОАС [40].

Все многообразие клинических проявлений ОАС не до конца оценивается специалистами и зачастую пропускается или соотносится с проявлениями других заболеваний. В настоящее время отсутствует четкий алгоритм, который помог бы врачу за небольшое время на амбулаторном приеме предположить у пациента ОАС.

Уточнения требует вопрос, какие лекарственные средства принимает пациент. Следует обратить внимание, что выделяют лекарственные средства, которые отрицательно влияют на развитие ОАС: бензодиазепины, опиоидные средства, миорелаксанты, а также мужские гормоны [41].

Особого внимания заслуживает вопрос «ОАС и коморбидные заболевания». Так, в научной литературе описана высокая распространенность сочетания обструктивной патологии верхних и нижних дыхательных путей, основными из которой является бронхиальная астма, ОАС, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [8]. В настоящее время доказана связь апноэ сна с такими

нозологическими формами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца, сердечная аритмия [9], сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и легочная гипертензия [3], резистентная артериальная гипертензия [10]. Апноэ сна особенно тяжелой степени ассоциируют с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин [11]. Отмечено, что ОАС средней и тяжелой степени играет важную роль в развитии внезапной сердечной смерти, особенно у лиц молодого и среднего возраста [12].

В обзоре R. Dongetal отмечено, что ОАС выявлено у пациентов с цереброваскулярными болезнями в 61,4% случаях [13]. Кроме того, нарушение дыхания во сне связаны с высоким риском инсульта [14], что приводит к усугублению существующего раннее ОАС и развитию повторных сосудистых осложнений [15]. Потенциальные механизмы, объясняющие связь ОАС с нарушением мозгового кровообращения, включают в себя изменение перфузии головного мозга и колебания артериального давления во время эпизода апноэ, а также тромбоэмболический инсульт, вызванный ОАС-индуцированной фибрилляцией предсердий [16].

Р.В. Бузуновым описан «порочный круг», когда нарушение сна приводит к развитию ожирения, а в свою очередь ожирение способствует прогрессированию ОАС и усугублению обменных процессов [17]. Показана связь развития атеросклероза сонных артерий (СА) у пациентов с ОАС тяжелой и средней степени тяжести и избыточной массой тела [18]. Наряду с атеросклеротическими изменениями в СА, представлены данные о ремоделировании сосудов, повышающих биологический возраст пациентов с ОАС [19].

Выявлено, что ОАС повышает риск развития некоторых офтальмологических заболеваний, таких как, синдром «вялых век» (floppyeye lidsyndrome), окклюзия вен сетчатки, неартериитная форма передней ишемической нейрооптикопатии, центральная серозная хориоретинопатия и глаукома [20]. Эти сведения указывают на то, что ОАС является независимым фактором риска развития данных заболеваний. Пациенты с сосудистой патологией органов зрения в сочетании с ОАС представляют группу высокого риска неоваскулярных осложнений и рецидивов локальных тромбоэмболических эпизодов [21]. Показаны механизмы развития неартериитной формы передней ишемической нейрооптикопатии при ОАС. Основным механизмом развития данного заболевания являются падение перфузионного давления в задних коротких цилиарных артериях, снабжающих кровью головку зрительного нерва, и нарушение ауторегуляции кровотока, связанное с изменением уровня артериального давления и ОАС. Значительное место при этом играет развивающийся дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами: оксидом азота и эндотелином. Авторами данного исследования отмечено, что уменьшение в крови у больных ОАС уровня кислорода дополнительно приводит к повреждению зрительного нерва [22].

Известно, что продолжительность гипопноэ при ОАС ассоциируется со снижением скорости клубочковой фильтрации [23]. Однако влияние ОАС на почечную функцию и прогноз для пациентов с хронической болезнью почек остается малоизученной проблемой.

Нарушения сна у пациентов с ОАС может быть причиной тиреоидной дисфункции вследствие нарушения в гипоталамико-тиреоидном звене системы нейроэндокринной регуляции [24].

В обзоре Н.А. Шнайдер и соавт. [35] указаны четыре основных промежуточных фенотипа ОАС: ожирение и ОАС, челюстно-лицевая дисморфия и ОАС, нарушение вентиляционного контроля и ОАС, нарушение циркадных ритмов сна и ОАС. При этом авторы статьи подчеркивают важность идентификации генов, которые их определяют.

Помимо медицинских проблем ОАС приводит к развитию негативных социально-экономических последствий: повышение травматизма и аварий на дорогах [25], снижение качества жизни [26] и производительности труда по причине патологической дневной сонливости [27].

С экономической точки зрения на пациентов с ОАС ежегодно расходуется в два раза больше финансовых средств, чем на пациентов, не имеющих данной патологии. Повышенные расходы связаны с тем, что у пациентов с ОАС часто наблюдаются инсульты, артериальная гипертензия (АГ), сексуальная дисфункция и депрессия [28].

Диагностика ОАС. Для раннего выявления ОАС предложено использовать ряд опросников и шкал. Однако известны различные мнения о чувствительности и специфичности опросников [42].

Для ранней диагностики ОАС также рассматривается использование цефалометрического анализа, включающего проведение рентгенографии черепа и оценку состояния дыхательных путей. Тем не менее авторы указывают, что ясного понимания цефалометрических изменений при ОАС пока нет [43].

В 2018 году Российским обществом сомнологов (РОС) для постановки диагноза ОАС были предложены три группы критериев [44]. К первой группе критериев относятся симптомы, которые указывает пациент (интра- и постсомнические жалобы), сопровождающие, со слов окружающих, храпом и/или остановками дыхания. Другие два критерия отражают данные инструментальных исследований: полисомнографии, которая является золотым стандартом диагностики ОАС, или респираторной полиграфии [45]. В качестве первичного обследования можно использовать кардиореспираторный мониторинг или респираторную полиграфию сна [46]. Кроме того, для диагностики повторяющихся десатураций, связанных с ОАС, рассматривается использование портативной пульсоксиметрии [33], однако РОС рекомендует данный метод использовать только для инструментального скрининга [44].

Для оценки степени тяжести ОАС предложено использовать индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) — среднее суммарное количество остановок дыхания полных или частичных в час, или на основании индекса дыхательных расстройств — среднее суммарное количество всех дыхательных событий (апноэ, гипопноэ и микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями) за час сна. Классификация включает три степени тяжести ОАС: 1 степень (легкая) — ИАГ от пяти до пятнадцати в час; 2 степень (умеренная) — от пятнадцати до тридцати; 3 степень (тяжелая) — ИАГ более тридцати в час [44].

Следует отметить, что в диагностическом алгоритме ОАС необходимо учитывать длительность существования интермиттирующей ночной гипоксемии, которая приводит к утяжелению клинических проявлений СОАС [48].

Для выявления ОАС можно опираться на исследования гематологических показателей: лейкоциты, лимфоциты, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, средний объем тромбоцитов, ширину распределения тромбоцитов, соотношение тромбоцитов к лимфоцитам, ширину распределения эритроцитов, гематокрит [38]. Выявлена положительная корреляция между уровнем гематологических показателей и тяжестью ОАС: чем выше ИАГ, тем выше отклонения уровней гематологических параметров [47].

Таким образом, такие общедоступные для врачей методы обследования как специализированные анкеты, кардиореспираторный мониторинг или респираторная полиграфия, клинический анализ крови в настоящее время могут и должны быть использованы в рутинной практике. Критерии РОС помогут в диагностике ОАС и в дальнейшем в определении тактики ведения пациентов с данной проблемой. Для повышения эффективности работы врачей с пациентами, страдающими ОАС, целесообразно включить данные методы обследования в стандарты заболеваний различных специальностей. Диагностические технологии, ставшие доступными в XXI веке, диктуют необходимость дальнейшего изучения ранних маркеров нарушения функции сердечно-сосудистой системы.

Тактика ведения пациентов с ОАС. Терапия ОАС требует от клиницистов мультидисциплинарного подхода. Основными задачами лечения ОАС являются нормализация ИАГ, устранение храпа, избыточной дневной сонливости, гипоксемии во сне и восстановление нормальной структуры сна [44].

О.Н. Крюковой и соавт. [27] для пациентов с ОАС предложены следующие рекомендации по образу жизни: создание оптимального положения головы и тела во время сна, снижение избыточной массы тела, отказ от алкоголя, лекарственных препаратов, вызывающих расслабление мышц глотки (транквилизаторы и снотворные средства), и от курения. Показано, что у пациентов с ОАС и ожирением снижение ИМТ приводит к уменьшению тяжести ИАГ и улучшению показателей качества сна в два с половиной раза [27].

С целью уменьшения дневной сонливости предлагается использовать препараты мелатонина, фототерапию и регулярные физические упражнения [49].

Применение РАР-терапии (от англ. Positive Airway Pressure) и Bilevel PAP-аппаратов (от англ. Bilevel Positive Airway Pressure — режим неинвазивной вентиляции легких с двумя уровнями положительного давления), которые создают положительное давление в ВДП, снижает риск сердечно-сосудистых катастроф и повышает качество жизни [50-52].

Конференцией РОС в 2018 г. были утверждены рекомендации для диагностики и лечения синдрома ОАС у взрослых на основании выполненного систематического обзора литературы, представленной в базе данных PubMed и российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, а также проанализированы рекомендации Американской академии медицины сна, Американского торакального общества, Американской академии стоматологической медицины сна, Канадского торакального общества, Европейского респираторного общества и других врачебных ассоциаций [44]. Основными показаниями для РАР-терапии

являются умеренная или тяжелая степень ОАС (ИАГ у данных пациентов больше пятнадцати в час), при этом клинические симптомы заболевания могут отсутствовать [44]. Допускается РАР-терапия у пациентов с легкой степенью (ИАГ от пяти до пятнадцати в час) при наличии жалоб на избыточную дневную сонливость, неудовлетворенность ночным сном, снижение внимания, памяти и настроения, а также наличие в анамнезе ИБС, АГ, нарушений мозгового кровообращения [53]. Однако, по данным РОС, терапия положительным давлением в ВДП у пациентов с легким ОАС не рекомендуется [44]. Для контроля сатурации крови кислородом у пациентов с исходной гипоксемией используется дополнительно к РАР-терапии пульсоксиметрический датчик [44].

В 2019 году Американской академией медицины сна были сформулированы практические рекомендации по лечению пациентов с ОАС [57]. Рекомендовано назначение РАР-терапии пациентам с подтвержденной ОАС и чрезмерной сонливостью, сниженным качеством жизни, артериальной гипертонией. При отсутствии значимых сопутствующих заболеваний у пациентов с ОАС возможно начинать терапию как с использования аппаратов с автоматической регулировкой давления (АРАР), так и с ручной титрацией параметров вентиляции в сомнологической лаборатории. Для дальнейшего лечения могут применяться аппараты с постоянным, фиксированным в течение всей ночи давлением воздушного потока (СРАР) или АРАР-аппараты. При инициации лечения РАР-терапией всем пациентам следует проходить соответствующее обучение. Для устранения проблем, возникающих на начальном этапе РАР-терапии, необходимо поддерживать контакт с пациентом, в том числе с помощью телемедицинских технологий. Степень рекомендованности может быть как высокой, так и средней [57].

В исследовании J.S. Higgins et al. 97,1% пациентов оценили лечение как эффективное: исчезает храп, нормализуется дыхание, происходит насыщение крови кислородом и улучшается качество сна [54].

Согласно рекомендациям РОС, РАР-терапия более комфортна и эффективна при применении АРАР-аппаратов, особенно при выраженной позиционной зависимости, тогда как при наличии существенного количества центральных дыхательных событий требуется использование СРАР-аппаратов [44]. При своевременной адекватной терапии ОАС можно добиться устранения или уменьшения проявлений многих заболеваний, таких как симптоматическая артериальная гипертензия, блокады сердца, асистолии [55], ночные брадиаритмии [56].

Однако группа экспертов Американской академии сна показала на недостаточные и неубедительные результаты влияния РАР-терапии на частоту сердечно-сосудистых событий (17 исследований, из них 11 наблюдательных и 6 рандомизированных контролируемых) и смертности от всех причин (13 исследований, из них 9 наблюдательных и 4 рандомизированных контролируемых). Мета-анализ наблюдательных исследований показал снижение сердечно-сосудистых событий и смертности с помощью РАР-терапии. Напротив, мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований не выявил клинически значимого улучшения сердечно-сосудистых событий или смертности [57].

Тем не менее отмечено, что своевременное назначение неинвазивной респираторной поддержки пациентам с ОАС уменьшает риск развития сосудистых заболеваний глаз в 5 раз [58].

Получены критерии приверженности к RAR-терапии: уровень средней сатурации кислорода $\leq 91,5\%$; минимальная сатурация кислорода на фоне апноэ $\leq 76,5\%$; максимальная длительность апноэ $\geq 60,5$ секунд; общая длительность апноэ ≥ 67 минут [59]. Предложенные критерии позволят увеличить вероятность использования данного метода лечения.

D. Zarhin и A. Oksenberg [60] показали, что низкая приверженность больных к RAR-терапии связана с желанием пациентов избавиться от симптомов ОАС раз и навсегда, а не использовать маску для сна на протяжении всей жизни, так как она причиняет дискомфорт, может вызвать приступы паники и клаустрофобии, а также неудобства, связанные с поездками, в которые обязательно нужно брать с собой аппарат. Кроме того, респонденты утверждали, что устройство повлияло на их самооценку, поскольку заставило их почувствовать себя «инвалидами». Авторы исследования показали двойственность как приверженности, так и отсутствия приверженности RAR-терапии. Те пациенты с ОАС, которые в начале лечения отказывались от использования маски во время сна, в дальнейшем нередко все же соглашались испробовать этот вариант терапии. Пациенты, которые демонстрировали хорошую приверженность в начале, могут отказаться от лечения через некоторое время. Для повышения приверженности авторы подчеркивают необходимость долгосрочного наблюдения за всеми пациентами [60]. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно методики или частоты долгосрочного наблюдения.

Имеются рекомендации проведения пробной RAR-терапии в течение 3-7 ночей до назначения постоянной терапии, что может улучшить комплаентность пациентов к данному методу лечения [44]. Показано, что использование носовых масок более предпочтительно, чем носоротовых в связи с большей комфортностью. Тем не менее при значимых нарушениях носового дыхания рекомендовано использовать носоротовые маски. В качестве стандартных подходов повышения эффективности и переносимости RAR-терапии используют подогреваемый увлажнитель и хирургическое вмешательство для нормализации носового дыхания [44].

В рекомендациях РОС приведена минимальная продолжительность RAR-терапии для обеспечения ее эффективности: в среднем 4 часа в сутки и не менее 5 ночей в неделю, а при тяжелой степени ОАС данная терапия должна включать все время сна для большего эффекта от лечения [44]. При снижении ИАГ менее 5 в час RAR-терапия считается эффективной [61].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сомнология и медицина сна : Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. Полуэктова М.Г. – М. : Издательство Медфорум, 2016. – 432 с.
2. Горбунова, М. В. Сердечно-сосудистые и метаболические нарушения у пациентов с обструктивным апноэ сна / М. В. Горбунова, С. Л. Бабак, А. Г. Малявин // Архив внутренней медицины. – 2018. – № 8(1). – С. 12-21. – <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21>.
3. Агальцов, М. В. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1 / М. В. Агальцов, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2020. -№ 19(3). – С. 2405. - <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2405>.
4. Синдром обструктивного апноэ сна как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений / Болотова М. Н., Галицин П. В., Колос И. П. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 8(5). – С. 103-112.

M.Wu et al. в своей работе показали, что для оценки эффективности лечения ОАС можно также опираться на исследования гематологических показатели [38].

Таким образом, для лечения пациентов с ОАС необходимо использовать комплексный подход, начиная с коррекции образа жизни, диеты, а при наличии среднетяжелых форм заболевания использовать RAR-терапию, что не только устраняет или уменьшает проявления сердечно-сосудистых заболеваний, но и предотвращает их отрицательные последствия. Для повышения приверженности к RAR-терапии необходимо длительное наблюдение за пациентами, проведение пробного лечения от 3 до 7 дней, использование носовых масок и подогреваемого увлажнителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный научный обзор позволяет сделать вывод, что ОАС — широко распространенная патология, приводящая не только к серьезным цереброваскулярным осложнениям, заболеваниям других органов и систем, но и к раннему старению сердца. Пациенты с ОАС и сопутствующими коморбидными расстройствами могут длительное время наблюдаться у врачей разных специальностей. Симптоматическое лечение, назначаемое клиницистами, не устранит ОАС, и у пациентов появятся тяжелые осложнения, которые могут привести к сокращению продолжительности жизни. Можно полагать, что внедрение комплексного междисциплинарного подхода в стандартах диагностики позволит улучшить выявление и лечение ОАС, повысить качество жизни пациентов.

Изменение образа жизни и использование RAR-терапии у пациентов с ОАС в настоящее время является наиболее адекватным направлением в лечении данной патологии. Долгосрочное наблюдение за пациентами с RAR-терапией позволит повысить приверженность к данному методу лечения и в последующем поможет сформировать четкие рекомендации по частоте и методике ведения данной категории больных.

Высокая распространенность ОАС, серьезные последствия для здоровья нации и экономики диктуют необходимость дальнейшего изучения маркеров этого заболевания для раннего прогнозирования и первичной профилактики сердечно-сосудистых и ассоциированных с ОАС заболеваний.

Источник финансирования: работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

5. Тишкевич, Е. С. Факторы риска синдрома обструктивного апноэ сна / Е. С. Тишкевич, Ж. В. Колядич // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2020. – № 10(2). – С. 96-102.
6. Драпкина, О. М. Обструктивное апноэ сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: лечить или не лечить? / О. М. Драпкина, Ю. В. Дуболазова, О. Н. Корнеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16(3). – С. 68-74. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-68-74>.
7. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges / Baker F. C, de Zambotti M., Colrain I. M., Bei B. // NatSciSleep. – 2018. – Vol. 10. – P. 73-95. – <https://doi.org/10.2147/NSS.S125807>.
8. Шулуйдъко, Е. Г. ГАМК и ее роль в регуляции тонуса дыхательных путей / Е. Г. Шулуйдъко, Д. Е. Наумов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 76. – С. 97-106. – <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-97-106>.
9. Сочетание фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ сна – есть ли связь? / Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23(12). – С. 119-124. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-119-124>.
10. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации) / Малявин А. Г., Бабак С. Л., Адашева Т. В. [и др.] // Терапия. – 2018. – № 19(1). – С. 4-42.
11. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease Lessons From Recent Trials and Need for Team Science / Drager L. F., McEvoy R. D., Barbe F. [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 136(19). – P. 1840-50. – <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400>.
12. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis / Xie C., Zhu R., Tian Ya., Wang K. // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7 (12). – P. 1-12. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013983>.
13. Prevalence, Risk Factors, Outcomes, and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Cerebrovascular Disease: A Systematic Review / Dong R., Dong Z., Liu H. [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2018. – Vol. 27. – P. 1471-1480. – <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.048>.
14. Sleep-Disordered Breathing Is Associated with Recurrent Ischemic Stroke / Brown D. L., Shafie-Khorassani F., Kim S., Chervin R. D. // Stroke. – 2019. – Vol. 50. – P. 571-576. – <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023807>.
15. Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте / Фоныкин А. В., Гераскина Л. А., Максимова М. Ю., Лутохин Г. М. // Кардиосоматика. – 2018. – № 9(2). – С. 12-16. – <https://doi.org/10.26442/2221-7185.2018.2.12-16>.
16. Hermann, D. M. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery / D. M. Hermann, C. L. Bassetti // Neurology. – 2016. – Vol. 87. – P. 1407-1416. – <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003037>.
17. Бузунов, Р. В. Ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне: как разорвать прочный круг / Р. В. Бузунов // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – № 16(2). – С. 30-33.
18. Дорошкевич, И. П. Роль синдрома обструктивного апноэ сна в атеросклеротическом повреждении сонных артерий при сахарном диабете 2-го типа / И. П. Дорошкевич, Т. В. Мохорт // Международный эндокринологический журнал. – 2019. – № 15(2). – С. 73-79. – <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.2.2019.166095>.
19. Особенности ремоделирования сонных артерий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в контексте концепции раннего старения / Грищенко О. О., Бродовская Т. О., Гришина И. Ф., Перетолчина Т. Ф. // Практическая медицина. – 2019. – № 17(2). – С. 84-88. – <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-2-84-88>.
20. Обструктивное апноэ во время сна в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения / Астахов Ю. С., Тульцева С. Н., Титаренко А. И. [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – № 25(6). – С. 613-621. – <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-6-613-621>.
21. Vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis / Zhang X. B., Jiang X. T., Cai F. R. [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2017. – Vol. 274 (2). – P. 661-670. – <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4102-6>.
22. Wong, B. Obstructive sleep apnea in neuroophthalmology / B. Wong, C. L. Fraser // J Neuroophthalmology. – 2019. – Vol. 39(3). – P. 370-379. – <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000728>.
23. Кардиоренальные взаимоотношения при синдроме обструктивного апноэ сна / Муркамилов И. Т., Саткыналиева З. Т., Сабилов И. С., Фомин В. В. // Нефрология. – 2019. – № 23(1). – С. 35. – <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43>.
24. Фадеева, М. И. Патогенетическая связь уровне тиреоидных гормонов с длительностью сна у пациентов с СОАС / М. И. Фадеева, О. И. Венгржиновская // Эндокринология. – 2021. – № 39(3). – С. 73-74.
25. Ященко, А. В. Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна и дневной сонливости у профессиональных водителей / А. В. Ященко, С. Н. Черкасов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2020. – № 1-2. – С. 59-62. – <https://doi.org/10.26347/1607-2502202001-02059-062>.
26. Яковлева, О. В. Клинические варианты дневной сонливости при болезни Паркинсона / О. В. Яковлева, М. Г. Полуэктов, О. С. Левина // Медицинский алфавит. – 2020. – № 1. – С. 56.
27. Синдром обструктивного апноэ сна: больше, чем «просто храп» / Крючкова О. Н., Котолупова О. В., Кадыров Р. М. [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 3. – С. 46-50.
28. Мырзаахматова, А. К. Распространенность и клинико-функциональные маркеры синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья / А. К. Мырзаахматова // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2016. – № 16(3). – С. 64-68.
29. Пальман, А. Д. Обструктивное апноэ сна / А. Д. Пальман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – <https://doi.org/10.33029/9704-5717-7-APN-2020-1-112>.
30. Оценка особенностей структурной организации сна при синдроме обструктивного апноэ с позиции современной патофизиологии / Мадаева И. М., Бердина О. Н., Семенова Н. В., Колесникова Л. И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 12 (2). – С. 80-84. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009280>.
31. Липидный статус и окислительный стресс при синдроме обструктивного апноэ сна у женщин в менопаузе / Колесникова Л. И., Семенова Н. В., Осипова Е. В., Мадаева И. М. // Терапевтический архив. – 2019. – № 91(10). – С. 48-53. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000050>.
32. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода / Колесникова Л. И., Семенова Н. В., Солодова Е. И., Мадаева И. М. // Терапевтический архив. – 2017. – № 89(8). – С. 50-56. – <https://doi.org/10.17116/terarkh201789850-56>.
33. Floras, J. S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease An Enigmatic Risk Factor / J. S. Floras // Circulation Research. – 2018. – Vol. 122. – P. 1741-1764. – <https://doi.org/10.1161/CIR-CRESAHA.118.310783>.
34. Литовец, Т. С. Количественная оценка громкости храпа по данным Watch-PAT-200 и ее взаимосвязь со степенью выраженности синдрома обструктивного апноэ сна / Т. С. Литовец, В. Н. Красножен // Вестник оториноларингологии. – 2021. – № 86(2). – С. 38-42. – <https://doi.org/10.17116/otorino2021860213>.
35. Премежучотные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Демко И. В., Алексеева О. В. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – № 8(4). – С. 81-86.
36. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитивные нарушения / Кемстач В. В., Коростовцева Л. С., Головкова-Кучерявая М. С. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 120(1). – С. 90-95. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001190>.
37. Sleep Disturbance, Cognitive Decline and Dementia: A Review / Wennberg A. M. V., Wu M. N., Rosenberg P. B., Spira A. P. // Semin Neurol. – 2017. – Vol. 37(4). – P. 395-406.
38. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-

- analysis / Wu M., Zhou L., Zhu D. [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2018. – Vol. 10 (12). – P.6509-6521. - <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.105>.
39. Нарушения дыхания во сне у людей разных возрастных групп / Соломаха А. Ю., Лисовская Н. А., Бочкарев М. В. [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2020. – № 106(1). – С. 31-43. - <https://doi.org/10.31857/S0869813920010100>.
40. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте концепции раннего старения / Бродовская Т. О., Грищенко О. О., Гришина И. Ф., Перетолчина Т. Ф. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 27-34. - <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-27-34>.
41. Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна / Остроумова О. Д., Исаев Р. И., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (9-2). – С.46-54.
42. Скрининговая диагностика синдрома обструктивного апноэ во сне / Галактионов Д. А., Казаченко А. А., Кучмин А. Н. [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 2(54). – С. 122-125.
43. Слынько, А. Ю. Оценка состояния верхних дыхательных путей с помощью цифровых радиологических методов. Конкурс научно-исследовательских работ: актуальные проблемы науки и техники. Сборник трудов по материалам Международного конкурса научно-исследовательских работ / А. Ю. Слынько, Т. В. Тимошенко, А. А. Мамедов // Научно-издательский центр «Вестник науки». – 2020. – С. 218-231.
44. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. [сайт] <https://rossleep.ru/metodicheskie-rekomendatsii/diagnostika-i-lechenie-sindroma-obstruktivnogo-apnoe-sna-u-vzroslyih-proekt/> (дата обращения: 14.08.21).
45. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate metaanalysis / Chiu H. Y., Chen P. Y., Chuang L. P. [et al.] // Sleep Med Rev. – 2017. – Vol. 36. – P.57-70. - <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.10.004>.
46. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и хронической обструктивной болезни легких / Алексеева О. В., Демко И. В., Шнайдер Н. А., Петрова М. М. // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.-2016.- № 2. – С.107-114.
47. Роль биомаркеров синдрома обструктивного апноэ сна в оценке сердечно-сосудистого риска / Евлампиева Л. Г., Ярославская Е. И., Аксенова К. В., Сергейчик О. И. // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – № 34(4). – С. 49-54. - <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-49-54>.
48. Оценка особенностей структурной организации сна при синдроме обструктивного апноэ с позиции современной патофизиологии / Мадаева И. М., Бердина О. Н., Семенова Н. В., Колесникова Л. И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 120(9). – С. 80-84.
49. Сон и когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях / Яковлева О. В., Полуэктов М. Г., Ляшенко Е. А., Левин О. С. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – № 119(2). – С. 89-98. - <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904289>.
50. CPAP and Health-Related Quality of Life in Adults with Coronary Artery Disease and Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea in the RICCADSA Trial / Wallström S., Balcan B., Thunström E. [et al.] // J Clin Sleep Med.-2019.-Vol.15(9).-P.1311-1320. - <https://doi.org/10.5664/jcsm.7926>.
51. Сереброва, Е. В. Синдром апноэ сна у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения / Е. В. Сереброва, Н. Н. Усова // Медицинские новости.-2018.-№ 3.- С.14-18.
52. Динамика клинико-психологических характеристик больных с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией через один месяц использования СИПАП-терапии / Коновалова К. И., Елфимова Е. М., Михайлова О. О. [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. – № 14 (3). – С. 65-71. - <https://doi.org/10.26442/2075-082X.14.3.65-71>.
53. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий / Зорина А. В., Кулагина А. М., Казарина А. В. [и др.] // Неврологический журнал. – 2017.- № 22 (4). – С.177-181. - <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-4-177-181>.
54. Asleep at the wheel-the road to addressing drowsy driving / Higgins J. S., Michael J., Austin R. [et al.] // Sleep.-2017. – Vol. 40(2). – P.1-9. - <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx001>.
55. Остановка сердца при синдроме обструктивного апноэ сна: возможности лечения. Серия случаев / Тардов М. В., Кунельская Н. Л., Филин А. А. [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2020. – № 85(4). – С. 43-45. - <https://doi.org/10.17116/otorino20208504143>.
56. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis / Yu J., Zhou Z., McEvoy R. D. [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 318 (2). – P. 156-166. - <https://doi.org/10.1001/jama.2017.796778>.
57. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline / Patil S. P., Ayappa I. A., Caples S. M. [et al.] // J Clin Sleep Med. – 2019. – Vol. 15(2). – P. 335-343. - <https://doi.org/10.5664/jcsm.7640>.
58. Gaier, E. D. The enigma of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an update for the comprehensive ophthalmologist / E. D. Gaier, N. Torun // Curr Opin Ophthalmol.-2016. – Vol. 27 (6). – P. 498-504. - <https://doi.org/10.1097/ICU.00000000000003183>.
59. Овчинников, Ю. В. Анализ комплаентности к СИПАП-терапии у пациентов пожилого возраста и синдром обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией / Ю. В. Овчинников, Л. В. Мостовой, А. А. Зайцев // Клиническая геронтология. – 2020. – № 26 (7-8). – С.26-32.
60. Zarhin, D. Ambivalent adherence and nonadherence to continuous positive airway pressure devices: a qualitative study / D. Zarhin., A. J. Oksenberg // J Clin Sleep Med. – 2017. – Vol. 13(12). – P. 1375-1384.
61. Влияние СИПАП-терапии на систему гемостаза у больных синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени / Бугаев Т. Д., Агеева Н. В., Добровольский А. Б., Литвин А. Ю. // Кардиологический вестник. – 2017. – № 4. – С. 24-29.

Сведения об авторах

С. С. Рубина — кандидат медицинских наук
И. И. Макарова — доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

S. S. Rubina — MD
I. I. Makarova — Doctor of Science (Medicine), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 20.07.2021; одобрена после рецензирования 16.08.2021; принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 20.07.2021; approved after reviewing 16.08.2021; accepted for publication 24.09.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 93-98.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 93-98

Обзор литературы
УДК: 616.831-005.1:577.161.2
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-93-98

ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. РОЛЬ ВИТАМИНА D

Оксана Альбертовна Кичерова¹, Людмила Ивановна Рейхерт²,
Марсель Азатович Ахметьянов³

¹⁻³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень, Россия

¹ pan1912@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7598-7757>

² lir0806@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4313-0836>

³ ahmet.marsel@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5686-4017>

Аннотация

Введение. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга неуклонно растет во всем мире. Мозговой инсульт представляет собой наиболее грозное из них, являясь одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Снижение заболеваемости и смертности от инсульта может быть достигнуто путем улучшения профилактических мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска. В обзоре представлены данные отечественной и зарубежной литературы о факторах риска ишемического инсульта и системе первичной профилактики острых ишемических поражений головного мозга. **Материалы и методы.** Проанализированы данные eLibrary, MedLine, Scopus, Springerlink, научной электронной библиотеки «КиберЛенинка». **Результаты и дискуссия.** Авторами приведен обзор патологических состояний, способных приводить к развитию сосудистой мозговой катастрофы. В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению инсульта рассмотрены методы первичной профилактики ишемического инсульта. Представлены современные взгляды на коррекцию модифицируемых факторов риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, патологии сердца и сосудов и др.). Приведены рекомендации по образу жизни и снижению массы тела. Наряду с хорошо известными сведениями авторы приводят данные новых исследований о роли витамина D в возникновении ишемического каскада и рассматривают возможные патогенетические механизмы такого влияния. Также в обзоре приводятся сведения об ассоциации дефицита витамина D с другими патологическими состояниями, являющимися причинами ишемического инсульта, и влиянии витамина D на объем зоны ишемического поражения, тяжесть исхода и риски повторных сосудистых катастроф. **Заключение.** Изучение факторов риска ишемического инсульта и разработка методов первичной профилактики является одним из приоритетных направлений современной неврологии, поскольку позволит улучшить систему помощи больным с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: мозговой инсульт, ишемический инсульт, факторы риска, витамин D, первичная профилактика.

Для цитирования: Кичерова, О. А. Факторы риска ишемического инсульта. Роль витамина D / О. А. Кичерова, Л. И. Рейхерт, М. А. Ахметьянов // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 93-98. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-93-98>.

@ Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Ахметьянов М.А., 2021

RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE. THE ROLE OF VITAMIN D

Oksana A. Kicherova¹, Ljudmila I. Rejher², Marsel A. Ahmetianov³¹⁻³ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia¹ pan1912@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7598-7757>² lir0806@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4313-0836>³ ahmet.marsel@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5686-4017>

Abstracts

Introduction. The prevalence of cerebral vascular diseases is steadily increasing worldwide. Cerebral stroke represents the most serious of them, being one of the leading causes of mortality and disability of the population. Reduction of morbidity and mortality from stroke can be achieved by improving preventive measures aimed at the correction of risk factors. The review presents domestic and foreign literature data on the risk factors of ischemic stroke and the system of primary prevention of acute ischemic brain lesions. **Materials and methods.** Data from eLibrary, MedLine, Scopus, Springerlink, and the scientific electronic library «Cyberleninka» were analyzed. **Results and Discussion.** The authors give an overview of pathological conditions that can lead to the development of cerebral vascular accident. Methods of primary prevention of ischemic stroke are considered in accordance with the European guidelines on stroke management. Current views on the correction of modifiable risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, heart and vascular pathology, etc.) are presented. Recommendations on lifestyle and body weight reduction are given. In addition to the well-known information, the authors present the data of new studies on the role of vitamin D in the ischemic cascade and consider the possible pathogenetic mechanisms of this effect. The review also provides information on the association of vitamin D deficiency with other pathological conditions that are the causes of ischemic stroke and the effect of vitamin D on the volume of ischemic lesions, the severity of the outcome and the risks of repeated vascular accidents. **Conclusion.** The study of risk factors for ischemic stroke and the development of primary prevention methods is one of the priority areas of modern neurology, since it will improve the system of care for patients with cerebrovascular disease.

Keywords: cerebral stroke, ischemic stroke, risk factors, vitamin D, primary prevention

For citation:

Kicherova, O. A. Risk factors for ischemic stroke. The role of vitamin D / O. A. Kicherova, L. I. Rejher, M. A. Ahmetianov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 93-98. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-93-98>.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) ежегодно поражает около 6 млн человек в мире и более 450 тысяч в России, а в структуре общей смертности населения нашей страны цереброваскулярные заболевания занимают второе место после сердечно-сосудистой патологии. По данным отечественных эпидемиологических исследований, летальность в остром периоде инсульта достигает в среднем 30-35% и увеличивается еще на 12-15% к концу первого года после инсульта. Только 20% больных, перенесших инсульт, могут вернуться к прежней работе, причем 1/3 заболевших инсультом составляют люди трудоспособного возраста. По данным ВОЗ, совокупная сумма прямых и не прямых расходов на одного больного инсультом составляет 55-73 тыс. американских долларов. Таким образом, наряду с сугубо медицинской проблемой экономические потери государства в связи с инсультом являются колоссальными [1, 2, 3]. Снижение заболеваемости и смертности от инсульта может быть достигнуто путем улучшения профилактических мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска. В связи с этим расширение представлений об указанных факторах является одним из приоритетных направлений современной неврологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы данные национальной электронной библиотеки eLibrary (<https://elibrary.ru>), библиографической базы данных

MedLine (<http://www.medline.ru>), библиографической и реферативной базы Scopus (<https://www.scopus.com>), базы Springerlink (<https://link.springer.com>), научной электронной библиотеки «Киберленинка» (<https://cyberleninka.ru>). В обзор включены публикации с 1993 года по настоящее время, типы публикаций — клинический случай, систематический обзор, собственные исследования. Ключевые слова поиска — мозговой инсульт, ишемический инсульт, факторы риска, витамин D, первичная профилактика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

Система первичной профилактики ишемического инсульта строится на выявлении факторов риска, которые подразделяются на немодифицируемые (пожилой возраст, мужской пол, наследственность и раса) и модифицируемые. Мероприятия по первичной профилактике направлены на нивелирование модифицируемых факторов риска.

К модифицируемым факторам риска относятся:

1. Артериальная гипертензия (АГ).

По данным Европейских рекомендаций по ведению инсульта [4], повышение диастолического АД на каждые 10 мм рт. ст. повышает риск инсульта в 1,95 раза [5, 6]. Смертность от инсульта возрастает в 2 раза при повышении систолического АД на каждые 10 мм рт. ст., начиная со 115 мм рт. ст. При этом установлено, что активное лечение АГ сопровождается существенным уменьшением относительного риска первого инсульта пример-

но на 40%. В Национальном руководстве отмечено, что целевой уровень АД должен быть ниже 140/90 мм рт. ст., при этом особенно важен уровень диастолического давления [7].

В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению инсульта при выборе препарата предпочтение следует отдавать ингибиторам ангиотензин превращающего фермента (ингибитор АПФ) [4]. Как альтернатива на начальном и последующем этапах антигипертензивной терапии может быть обоснованным назначение β -адреноблокаторов [8]. В то же время применение гипотензивных препаратов других классов (диуретиков, антагонистов кальция и блокаторов рецепторов ангиотензина II вызывает сходную редукцию риска инсульта и кардиальных событий.

2. **Мерцательная аритмия**, по данным Европейских рекомендаций по ведению инсульта, увеличивает риск мозгового инсульта на 5% в год. У 65% пациентов с фибрилляцией предсердий возникают инсульты кардиоэмболического характера, при этом применение варфарина в адекватной дозе (МНО в пределах 2,0-3,0) снижает риск на 60-70% [4].

3. **Сахарный диабет (СД)** способствует прогрессирующему течению атеросклероза, преобладанию проатерогенных факторов, таких как АГ и нарушения липидного обмена, что независимо увеличивает риск ишемического инсульта в 1,8-6 раз [9]. Нарушение толерантности к глюкозе также является независимым фактором риска ИИ и повышает вероятность смертельного исхода инсульта в 1,2 раза [10]. В то же время нормализация уровня глюкозы и интенсивный гликемический контроль не приводят к дополнительному снижению риска инсульта, хотя и сопровождаются уменьшением числа случаев инфаркта миокарда и снижают летальность. В исследованиях, посвященных лечению АГ у пациентов с СД, говорится о преимуществе иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, а также о пользе назначения статинов и ацетилсалициловой кислоты.

4. **Гиперлипидемия** является независимым фактором ишемического инсульта. Доказано, что существует прямая связь между уровнем холестерина (ХС) и риском ИИ. Также выявлена обратная связь между уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и риском ишемического инсульта [9]. Нет убедительных данных о том, что коррекция углеводного обмена снижает риск инсульта, однако она достоверно снижает риск развития и/или прогрессирования микроангиопатии. Снижение уровня ХС в крови немедикаментозными методами (диета) может снижать вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Применение статинов у лиц с коронарной патологией сопровождается снижением относительного риска ишемического инсульта на 19-32%.

5. **Заболевания сердца**, такие как инфаркт миокарда, стенокардия, гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность, могут увеличивать риск острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в 2-3 раза прежде всего за счет развития кардиоэмболического и гемодинамического инсульта [11-13].

6. **Патология сонных артерий** также является фактором риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), поэтому при бессимптомном стенозе сонных артерий более чем 50% необходимо назначать аспирин для первичной профилактики

инсульта в дозе 375 мг в день. Применение других дезагрегантов для первичной профилактики не имеет достаточной доказательной базы [14, 15].

7. **Курение** является ведущим модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска, удваивает риск развития ишемического инсульта и в 2-4 раза повышает риск субарахноидального кровоизлияния по сравнению с некурящими. У лиц, бросивших курить, риск инсульта, а также других сердечно-сосудистых осложнений снижается на 50% через 2-3 года, однако нет сведений о том, когда риск инсульта в этой группе достигнет значений никогда не куривших пациентов. Эти данные касаются и пассивных курильщиков [16].

8. **Алкоголь**. Чрезмерное его употребление (в дозе более 60 г в пересчете на чистый спирт) в день повышает риск возникновения всех подтипов инсульта. В отношении ИИ доказан протективный эффект незначительного (до 12 г в день) и умеренного (от 12 до 24 г в день) потребления алкоголя [17]. Употребление красного вина, по сравнению с другими алкогольными напитками, ассоциировано с наименьшим риском инсульта [17].

9. **Физическая активность** в объеме 2-5 часов в неделю ассоциирована с более легкой степенью тяжести инсульта и лучшим краткосрочным исходом опосредованно, за счет благоприятного влияния на динамику массы тела, АД, показатели липидного обмена и т. п. Недостаток физической активности ассоциирован с повышенным риском общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также инсульта. В рамках первичной профилактики рекомендованы регулярные физические / аэробные нагрузки (например, ходьба в умеренном темпе) в несколько подходов, каждый продолжительностью не менее 10 минут с равномерным распределением в течение недели [17].

10. **Диета и особенности питания** являются значимым модифицируемым фактором риска инсульта. Так, преобладание в пище фруктов и овощей, рыбы (по крайней мере, один раз в месяц) снижает риск инсульта. Цельные злаки снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, но не инсульта. Кальций в составе обезжиренных молочных продуктов снижает смертность от инсульта. В рамках первичной профилактики рекомендовано ограничить потребление соли (менее 2,3 г/сут.), повысить потребление калия (до 4,7 г/сут.), ежедневно включать в рацион фрукты, овощи и продукты с низким содержанием жира. Также отмечается наибольший протективный эффект средиземноморской диеты с добавлением орехов [18].

11. **Избыточная масса тела** ассоциируется с повышением АД, нарушением углеводного и липидного обмена. Для оценки массы тела целесообразно рассчитывать ИМТ = вес (кг) / рост в см, возведенный в квадрат. ИМТ > 25 увеличивает риск инсульта у мужчин и у женщин (т.к. увеличивает частоту АГ и СД) [4].

Для прогноза важно не только наличие избытка жировой ткани в организме, но и особенности ее топографии (центральное и периферическое ожирение). Особенно неблагоприятно центральное ожирение, характеризующееся более высокой интенсивностью липолиза, что приводит к повышенной концентрации свободных жирных кислот в плазме. Центральное (абдоминальное) ожирение диагностируют, если соотношение «окружность

живота / окружность бедер» оказывается равно более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин [17].

Для лиц с избыточной массой тела рекомендуется снижение веса в качестве одного из способов снижения АД, а также с целью профилактики инсульта [17].

12. Гипергомоцистеинемия повышает риск инсульта. Введение в рацион зерновых, обогащенных фолиевой кислотой (США), привело к снижению уровня смертности от инсульта по сравнению с таковым в странах без соответствующей фортификации. Дополнительное введение в пищу фолиевой кислоты может снижать уровень гипергомоцистеинемии и заболеваемость инсультом [4].

13. Постменопаузальная заместительная гормональная терапия повышает риск инсульта (у женщин, получающих заместительную гормональную терапию более 5 лет, риск инсульта возрастает) [17].

14. Назначение оральных контрацептивов в целом сопряжено с незначительным повышением риска сосудистых событий. Однако с увеличением возраста при сочетании с табакокурением, наличием АГ, СД, ожирения, гиперхолестеринемии и протромботических мутаций риск инсульта существенно повышается. Рекомендуется при продолжающемся приеме оральных контрацептивов у пациенток с дополнительными факторами риска инсульта более активная первичная профилактика [4].

В январе 2018 г. Американская ассоциация по проблемам сердца (American Heart Association, AHA) и Американская ассоциация по лечению инсульта (American Stroke Association, ASA) обновили рекомендации по раннему ведению пациентов с острым ишемическим инсультом, которые были опубликованы в журнале Stroke [17] и представлены на международной конференции по проблемам инсульта (International Stroke Conference 2018) 24-26 января в Лос-Анджелесе. Рекомендации АНА/ASA были основаны на анализе данных более 400 рецензируемых опубликованных исследований. Работы были изучены группой экспертов по управлению инсультом и являются наиболее полными рекомендациями по лечению ишемического инсульта, изданными с 2013 года. Наиболее значимые обновления коснулись возможностей телемедицины, расширения показаний для тромболитической терапии (введение альтеплазы в течение первых 4,5 часов, возможность ее применения у некоторых пациентов с легким инсультом), для тромбэктомии (период безопасного применения увеличился с 6-ти до 16-ти часов, а при определенных условиях, основанных на данных расширенной визуализации головного мозга, у некоторых пациентов он может быть увеличен до 24 часов). Раздел по назначению антиагрегантной терапии пополнился информацией о пользе назначения двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрель) пациентам с малым инсультом, начиная с первых 24 часов от момента появления симптомов и на протяжении 21 дня. Неизменными в обновленных рекомендациях остались данные по ноотропной терапии, — ни у одного препарата ноотропного действия нет доказанного нейропротекторного эффекта.

Что же касается Европейских рекомендаций по лечению и профилактике инсульта, подготовленных совместно экспертами Европейской инсультной ассоциации (ESA) и Европейской инициативной группы против инсульта (EUSI), то

они были впервые опубликованы в 2000 году с последующим регулярным пополнением по мере завершения наиболее значимых исследований [4]. В настоящее время появляются заслуживающие внимания публикации [20-36], касающиеся новых возможных механизмов развития сосудистых мозговых катастроф. На этих публикациях нам представляется целесообразным остановиться подробнее.

В последнее десятилетие активно изучается роль витамина D в развитии различных заболеваний нервной системы и, в частности, ишемического инсульта. Согласно этим исследованиям [20-36] дефицит витамина D связан с ишемическими событиями в головном мозге. Более того, выявлена ассоциация недостаточности витамина D с другими сопутствующими состояниями, являющимися факторами риска ОНМК: дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями патофизиологическая роль дефицита витамина D в развитии острых сосудистых событий может быть реализована через его провоспалительные эффекты. Они в свою очередь заключаются в выработке воспалительных цитокинов, значимых в образовании и дестабилизации атеросклеротической бляшки [20, 21]. Витамин D участвует в воспалительном процессе, ингибируя простагландины, подавляя митоген-активную протеинкиназу (МАРК) и снижая экспрессию нуклеарного фактора каппа В (NF-κB) [20]. Более того, опубликованы сведения о роли витамина D в подавлении ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-12, IFN-γ; стимуляции противовоспалительных систем (Т-супрессоры, Th-2 и их цитокины [22-24]. Тем самым можно заключить, что дефицит витамина D может привести к эндотелиальной дисфункции.

Одним из ранних анализов связи уровня витамина D с риском тромбоэмболических событий в ЦНС было выявлено, что вероятность тромбоэмболий при дефиците витамина D в 2,3 раза выше [25]. В более поздних исследованиях данная взаимосвязь также была отмечена. V. Majumdar и др. [26] сообщили об обратной связи между уровнем 25 (ОН) D и риском ишемического инсульта. Посредством многофакторного анализа установлено, что этот риск ИИ выше при сочетании дефицита витамина D с артериальной гипертензией.

В обширном проспективном исследовании населения за 21-летний период (наблюдались 10 170 субъектов), исследовали уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови. У 1256 и 164 из них развился ишемический и геморрагический инсульт соответственно. При математической обработке результатов исследования было установлено, что прогрессивное снижение уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови связано с постепенным увеличением риска ишемического инсульта, с наличием зависимости от сезона и состояния неврологического статуса 25 (ОН) D (< или = 10 нг / мл) [27].

Другие два исследования обнаружили, что низкие концентрации 25 (ОН) D связаны с более высоким риском инсульта в моделях, скорректированных с учетом возраста и расы. Частота ассоциаций не изменились после корректировки на сезон забора крови, систолическое артериальное давление, ИМТ, диабет, курение сигарет, на наличие мерцательной аритмии и использование антигипертензивных препаратов, антиагрегантов и статинов [28, 29].

Помимо фактора риска возникновения ишемического инсульта было обнаружено, что витамин D также может оказывать влияние на объем зоны ишемического поражения и тяжесть исхода [30, 31]. Повышенный риск повторного инсульта и частота смертности были также связаны с дефицитом сывороточного уровня витамина D [32-34].

В целях оценки роли витамина D в восстановлении пациентов и в выраженности остаточных явлений также были проведены исследования. Коллектив авторов из Китая [35] выявил прямую взаимосвязь между пониженным уровнем D в сыворотке, взятой в течение суток после госпитализации с ОНМК, и частотой постинсультных когнитивных нарушений. Также имеются данные за более замедленную реабилитацию у пациентов с дефицитом витамина D [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные исследования, безусловно, заслуживают внимания. Вместе с тем противоречивый характер результатов требует их всесторонней оценки и пристального изучения выявленных особенностей. Только при условии проведения масштабных клинических исследований и тщательного метаанализа станет возможным использование полученных данных в реальной клинической практике и разработка на их основе новых методов профилактики ишемического инсульта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Банк готовых документов: Демографический ежегодник России – 2013 год. – Сайт Федеральной службы государственной статистики.
2. Perk J. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] / *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33, № 13. – P. 1635-701.
3. Рейхерт Л. И., Кичерова О. А., Прилепская О. А. Острые и хронические проблемы цереброваскулярной патологии. Тюмень, 2015.
4. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack / Adams R. J., Albers G., Alberts M. J. et al. // *Stroke*. – 2008; 39: 1647-52.
5. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (утверждены профильной комиссией по неврологии Экспертного Совета МЗ РФ, председатель – академик РАН Е.И. Гусев), Москва, 2020.
6. Incidence and prognosis of transient neurological attacks / M. J. Bos, M. J. van Rijn, J. C. Witteman [et al.] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298, № 24. – P. 2877 – 2885.
7. Неврология: национальное руководство. – Москва, 2018. Т. 1 (2-е издание переработанное и дополненное).
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / Национальные клинические рекомендации / под ред. Р. Г. Оганова. – М.: Изд-во «Силица – Полиграф», 2010. – с. 464 – 500.
9. Андреева, О. С Гипертонические кризы у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией (по данным эпидемиологического исследования) // О. С. Андреева, Ю. Я. Варакин, Г. В. Горностаева [и др.] // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» / под ред. З. А. Суслиной [и др.]. – М., 2012. – с. 58 – 60.
10. Алифинова В. М., Антухова О. М. Результаты регистра инсульта в популяции закрытого территориального образования // Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. – Ярославль. – 2006. – с. 361.
11. Direct stenting strategy is associated with improved outcomes in patients with improved outcomes in patients with totally occluded culprit arteries undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction / Bessonov I., Zyryanov I., Sapozhnikov S., Kuznetsov V. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. T70. № S18.C.B1
12. Влияние плановых чрескожных коронарных вмешательств на показатели смертности населения Тюменской области / Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Пушкарев Г. С. и др. // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – T.20, № 6. – С. 25-29
13. Доян Ю. И., Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Генетические детерминанты предрасположенности к развитию ишемического инсульта. Современный взгляд на проблему. Медицинская наука и образование Урала. 2017. T.18. № 1(89). С. 152-155.
14. Широков. Е. А. Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия // *Лечащий врач*. – 2015. – № 5. – С.25.
15. Атеротромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза // Национальные клинические рекомендации / под ред. Р. Г. Оганова. – М.: Изд-во «Силица – Полиграф», 2010. – с. 164 – 188.
16. Classification of Subtype of acute ischemic stroke: definition of use in a multicenter clinical Trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / Adams H. P., Bendixen B. H., Kapelle L. J. et al. // *Stroke*, 1993, № 24. – P. 35-41.
17. Инсульт: Руководство для врачей / под ред. Л. В. Стаховской, С. В. Котова. – Москва, 2018. – 488 с.
18. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet / Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J. et al. // *N Engl J Med*. – 2013. – DOI: 10.1056/NEJMoa200303. Controlled-Trials.com number, ISRCTN35739639.
19. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3): 46-99. <https://doi.org/10.1161/str.000000000000163>.
20. Cannell J. J.; Grant W. B.; Holick M. F. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinology* 2014, 6, e983401.
21. Vitamin D decreases NFκappaB activity by increasing IkappaBalpha levels / Cohen-Lahav M., Shany S., Tobvin D. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2006, 21, 889-897.
22. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts / Liu X., Nelson A., Wang X. et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. – 2014. – 50. – P. 40-50.
23. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4 + Foxp3 + regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 / Penna G., Roncari A., Amuchastegui S. et al. // *Blood* 2005, 106, 3490-3497.
24. Effect of Vitamin D Deficiency and Replacement on Endothelial Function in Asymptomatic Subjects / Tarcin O., Yavuz D. G., Ozben B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009, 94, 4023-4030.
25. Thouvenot E., Camu W. Vitamine D et neurologie. *Presse Med* 2013;42(10):1398-404.
26. Vitamin D status, hypertension and ischemic stroke: a clinical perspective / Majumdar V., Prabhakar P., Kulkarni G. B. Christopher R. // *J Hum Hypertens*. – 2015; 1-6.
27. Brøndum-Jacobsen P., Nordestgaard B. G., Schnohr P., Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol* 2013;73(1):38-47. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23738> [Epub 2012 Dec 7].
28. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients / Daubail B., Jacquin A., Guillard J.-C. et al.

// Eur. J. Neurol. – 2013, – 20, – 57–61.

29. Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults / Judd S. E., Morgan, C. J., Panwar B. et al. // Int. J. Stroke. – 2016, 11, 93–102.

30. Relationship between dietary vitamin D and deaths from stroke and coronary Heart disease: the Japan Collaborative Cohort Study / Sheerah H. A., Eshak E. S., Cui R. et al. // Stroke. (2018) 49:454–57. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019417.

31. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement / Saggese G., Vierucci F., Boot A. M. et al. // Eur J Pediatr. (2015) 174:565–76. doi: 10.1007/s00431-015-2524-6.

32. Vitamin D Status and the Risk of Recurrent Stroke and Mortality in Ischemic Stroke Patients: Data from a 24-Month Follow-Up Study in China / Qiu H., Wang M., Mi D. et al. // J. Nutr. Health Aging 2017, 21, 766–771.

33. Association between serum concentration of vitamin D and 1-year mortality in stroke patients / Daubail B., Jacquin A., Guillard J.-C. et al. // Cerebrovasc. Dis. – 2014, 37, 364–367.

34. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome / Alfieri D. F., Lehmann M. F., Oliveira S. R. et al. // Metab. Brain Dis. – 2017, 32, 493–502.

35. Association between vitamin D status and cognitive impairment in acute ischemic stroke patients: a prospective cohort study / H. Chen, Y. Liu, G. Huang et al. // Dovepress. Clinical Interventions in Aging. – 2018;13 2503–2509.

Сведения об авторах

О. А. Кичерова — доктор медицинских наук,
доцент

Л. И. Рейхерт — доктор медицинских наук

М. А. Ахметьянов — ординатор

Information about the authors

O. A. Kicherova — Doctor of Science (Medicine),
Associate Professor

L. I. Rejhert — Doctor of Science (Medicine)

M. A. Ahmetianov — Resident

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 09.07.2021; одобрена после рецензирования 13.09.2021;
принята к публикации 24.09.2021.

The article was submitted 09.07.2021; approved after reviewing 13.09.2021;
accepted for publication 24.09.2021.