

ISSN 2071-5943

Том 20
06
№
2021

**УРАЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ** НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ

URAL MEDICAL JOURNAL



Учредитель журнала

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

- 3.1. Клиническая медицина
- 3.2. Профилактическая медицина
- 3.3. Медико-биологические науки
- 3.4. Фармацевтические науки

Журнал включен в библиографическую базу данных научных публикаций РИНЦ.

Электронная версия журнала размещена на сайте
Научной Электронной Библиотеки <http://elibrary.ru>

Адрес: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, РФ, 620028.
Email: uralmedjournal@gmail.com

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.

Территория распространения: Российская Федерация

Язык: русский

Издается шесть раз в год

Цена свободная

Индекс для подписки по каталогу E18014.

Оригинал-макет изготовлен ООО "Информационно-издательский центр "Знак качества":
г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13; тел.: +7 (980) 908-01-51; e-mail: pressa-znakk@mail.ru.

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ Том 20
№ 6
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

ОЦЕНКА ТЕНДЕНЦИЙ ИЗМЕНЕНИЯ КАДРОВОЙ СИТУАЦИИ
В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ 4
А.В. Казанцева, Е.С. Набойченко, А.А. Муратова, Е.К. Таскина

Общественное здоровье и здравоохранение

БЕЗОПАСНОСТЬ АДАПТИВНЫХ РЕЖИМОВ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ ISV И PSV
ПРИ ОТЛУЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ОТ РЕСПИРАТОРА 14

Г.В. Собетова, Р.А. Главатских, Н.С. Давыдова, И.Н. Лейдерман

Анестезиология и реаниматология

ОПЫТ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
СОСУДИСТЫМИ ХИРУРГАМИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 21

С.А. Чернядьев, В.А. Погосян, Б.В. Фадин

Хирургия

СЕПАРАЦИОННАЯ ПЛАСТИКА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГРЪЖ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ 28

С.В. Цап, М.И. Прудков, А.М. Шарипов, Ю.В. Мансуров

Хирургия

КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КРАНИАЛГИИ
У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ 37

Д.Д. Масютина, М.Ю. Гончаров

Нейрохирургия

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК
С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ 43

О.В. Сафронов, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, Л.Е. Сафронова, И.В. Сафронова

Акушерство и гинекология

ИММУНОФЕРМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ
В ОПУХОЛЕВЫХ СУПЕРНАТАНТАХ У ПАЦИЕНТОК С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИОМОЙ МАТКИ 51

И.О. Маринкин, Д.А. Соляников, А.В. Волчек, Е.С. Михайлова, Л.А. Пивень, С.В. Айдагулова

Акушерство и гинекология

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ 57

К.С. Невмержицкая, Л.И. Волкова, М.В. Сергеева

Неврология

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В ДЕБЮТЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 63

М.В. Надеждина, Т.В. Прохорова

Неврология

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ
У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С 69

В.С. Чернов

Внутренние болезни

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19
У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ 75

Ю.Н. Москалёва, Ю.Б. Хаманова, П.Л. Кузнецов, Р.С. Галеев

Инфекционные болезни

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТКЕ С РИСКОМ
ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО РЕЦИДИВА КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОЦУБО 82

Е.В. Волков, Л.Х. Батчаева, В.В. Фишер, С.Г. Чернышева

Кардиология

КОМБИНИРОВАННОЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ,
АССОЦИИРОВАННОЕ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ SLC5A7 И TGM 89

П.А. Епифанов, А.В. Дмитриев, Л.И. Волкова

Неврология

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ 94

Н.В. Изможерова, О.С. Чаркин, Е.В. Маркова, В.М. Бахтин, Е.В. Козулина, Ж.В. Шутова, Н.А. Ярошук

Фармакология, клиническая фармакология

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

ASSESSMENT OF TRENDS OF CHANGE IN THE PERSONNEL SITUATION IN THE PRIMARY HEALTH LINK OF THE SVERDLOVSK REGION	4
<i>A.V. Kazantseva, E.S. Naboychenko, A.A. Muratova, E.K. Taskina</i>	
Public health and health care	

SAFETY OF ADAPTIVE VENTILATION MODES ISV AND PSV WHEN WEANING THE PATIENT FROM A RESPIRATOR	14
<i>G.V. Sobetova, R.A. Glavatskikh, N.S. Davydova, I.N. Leyderman</i>	
Anesthesiology and intensive care	

THE EXPERIENCE OF SPECIALIZED MEDICAL CARE BY VASCULAR SURGEONS IN THE COVID-19 PANDEMIC	21
<i>S.A. Chernyad'yev, V.A. Pogosian, B.V. Fadin</i>	
Surgery	

SEPARATION PLASTY IN THE TREATMENT OF LARGE AND GIANT POSTOPERATIVE HERNIAS OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL	28
<i>S.V. Tsap, M.I. Prudkov, A.M. Sharipov, Ju.V. Mansurov</i>	
Surgery	

CORRECTION OF POSTOPERATIVE CRANIALGIA IN NEUROSURGICAL PATIENTS	37
<i>D.D. Masyutina, M.Ju. Goncharov</i>	
Neurosurgery	

MEDICAL AND SOCIAL PORTRAIT AND CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	43
<i>O.V. Safronov, E.A. Kazachkova, E.L. Kazachkov, L.E. Safronova, I.V. Safronova</i>	
Obstetrics and gynecology	

ENZYME IMMUNOASSAY OF INTERLEUKIN CONTENT IN TUMOR SUPERNATANTS IN PATIENTS WITH MULTIPLE UTERINE MYOMA	51
<i>I.O. Marinkin, D.A. Solyanikov, A.V. Volchek, E.S. Mikhailova, L.A. Piven, S.V. Aidagulova</i>	
Obstetrics and gynecology	

PREDICTING RELAPSE IN DEMYELINATING DISEASES IN CHILDREN	57
<i>K.S. Nevmerzhitskaya, L.I. Volkova, M.V. Sergeeva</i>	
Neurology	

ISCHEMIC STROKE IN THE DEBUT OF CORONAVIRUS INFECTION	63
<i>M.V. Nadezhkina, T.V. Prokhorova</i>	
Neurology	

ANALYSIS OF THE SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF ULTRASOUND ELASTOMETRY OF THE LIVER IN WOMEN WITH CHRONIC HEPATITIS C	69
<i>V.S. Chernov</i>	
Internal medicine	

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA	75
<i>Ju.N. Moskaleva, Ju.B. Khamanova, P.L. Kuznetsov, R.S. Galeev</i>	
Infectious diseases	

CLINICAL CASES

CLINICAL CASE OF A PATIENT AT RISK OF PERIOPERATIVE RECURRENCE OF TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY	82
<i>E.V. Volkov, L.H. Batchaeva, V.V. Phisher, S.G. Chernysheva</i>	
Cardiology	

COMBINED NEURODEGENERATIVE DISEASE ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN SLC5A7 AND TGM6 GENES	89
<i>P.A. Epifanov, A.V. Dmitriev, L.I. Volkova</i>	
Neurology	

LITERATURE REVIEWS

ECHOCARDIOGRAPHY IN LABORATORY RABBITS	94
<i>N.V. Izmozherova, O.S. Charkin, E.V. Markova, V.M. Bakhtin, E.V. Kozulina, Zh.V. Shutova, N.A. Yaroschuk</i>	
Pharmacology	

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 6. С. 4-13.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 6. P. 4-13

Научная статья
УДК: 614.2:378(470.54)
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-6-4-13

ОЦЕНКА ТЕНДЕНЦИЙ ИЗМЕНЕНИЯ КАДРОВОЙ СИТУАЦИИ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Анна Владимировна Казанцева ¹, Евгения Сергеевна Набойченко ²,
Анастасия Александровна Муратова ³, Елена Константиновна Таскина ⁴

¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

¹ kazantseva.anna.net@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8231-9490>

² dhona@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0749-0965>

³ muratova.nastya@gmail.com

⁴ taskina_lena@mail.ru

Аннотация

Введение. Врачебные кадры являются наиболее значимой частью профессиональных ресурсов здравоохранения, а их дефицит сказывается на доступности медицинской помощи населению. **Цель исследования** — провести анализ кадровой обеспеченности врачами первичного звена и резервов его формирования на территории Свердловской области. **Материалы и методы исследования.** Проведен анализ показателей обеспеченности врачами — терапевтами-участковыми и педиатрами-участковыми по данным официальной статистической отчетности в период 2010-2019 годы в Свердловской области, выполнено сравнение показателей со среднероссийскими, окружными и Пермским краем; изучены возможности формирования кадровых резервов в регионах УрФО и Пермского края по результатам приемных компаний за период 2018/19-2020/21 учебные годы. **Результаты.** В динамике за исследуемый период в Свердловской области уровень обеспеченности врачами — терапевтами-участковыми повысился на 2,6% с 1,54 до 1,58 на 10000 взрослого населения, однако абсолютное число физических лиц врачей сократилось на 19,2%, обеспеченность врачами — педиатрами участковыми сократилась на 23,7% ($p < 0,05$) — с 7,14 до 5,45 на 10000 детского населения. Показатели обеспеченности в регионе были стабильно ниже средних по РФ и УрФО. В целях формирования кадрового резерва происходит увеличение контрольных цифр приема в медицинские вузы по направлениям подготовки «Лечебное дело» и «Педиатрия», а также увеличение доли квоты целевого приема за счет сокращения бюджетных мест на общих основаниях. **Обсуждение.** На федеральном и региональном уровнях приняты различные программы материального стимулирования молодых специалистов, однако в Свердловской области данные меры не повлияли значительно на привлечение кадровых резервов. **Выводы.** Необходимо продолжение реализации существующих программ, а также межведомственное взаимодействие в сфере разработки дальнейших мер, направленных на улучшение кадровой доступности медицинской помощи для населения региона.

Ключевые слова: обеспеченность врачами, первичная медико-санитарная помощь.

Для цитирования: Оценка тенденций изменения кадровой ситуации в первичном звене здравоохранения Свердловской области / А. В. Казанцева, Е. С. Набойченко, А. А. Муратова, Е. К. Таскина // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 4-13. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-4-13>.

@ Казанцева А.В., Набойченко Е.С., Муратова А.А., Таскина Е.К.

ASSESSMENT OF TRENDS OF CHANGE IN THE PERSONNEL SITUATION IN THE PRIMARY HEALTH LINK OF THE SVERDLOVSK REGIONAnna V. Kazantseva¹, Evgenya S. Naboychenko²,
Anastasia A. Muratova³, Elena K. Taskina⁴¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ kazantseva.anna.net@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8231-9490>² dhona@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0749-0965>³ muratova.nastya@gmail.com⁴ taskina_lena@mail.ru**Abstract**

Introduction. Physicians are the most significant part of the professional resources of health care, and their shortage will affect the availability of medical care to the population. **The purpose of the study** is to analyze the staffing of primary care physicians and the reserve of its formation on the territory of the Sverdlovsk region. **Materials and methods.** The analysis of the provision of physicians with therapists and pediatricians according to the official statistical reporting for 2010-2019 in the Sverdlovsk region was carried out, a comparison was made with neighboring regions and indicators for the Russian Federation; an analysis of the formation of personnel reserves in these regions was carried out based on the results of admission companies for the period 2018/19-2020/21 academic years. **Results.** In the dynamics for the study period in the Sverdlovsk region, the level of provision with district therapists increased by 2.6% from 1.54 to 1.58 per 10,000 adult population, however, the absolute number of physical persons of doctors decreased by 19.2%, the provision of district doctors with pediatricians decreased by 23.7% ($p < 0.05$) — from 7.14 to 5.45 per 10,000 child population. Provision indicators in the region were consistently below the average for the Russian Federation and the Urals Federal District. In order to form a talent pool, there is an increase in the control figures for admission to medical universities in the areas of training «General Medicine» and «Pediatrics», as well as an increase in the share of the target admission quota by reducing budget places on a general basis. **Discussion.** At the federal and regional levels, various programs of material incentives for young specialists have been adopted, but in the Sverdlovsk region these measures did not significantly affect the attraction of personnel reserves. **Conclusions.** It is necessary to continue the implementation of existing measures, as well as interagency cooperation in the development of further measures aimed at improving the availability of medical care for the population of the region.

Keywords: provision of doctors, primary health care, Sverdlovsk region.

For citation:

Assessment of trends of change in the personnel situation in the primary health link of the Sverdlovsk region / A. V. Kazantseva, E. S. Naboychenko, A. A. Muratova, E. K. Taskina // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 4-13. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-4-13>.

ВВЕДЕНИЕ

Врачебные кадры являются наиболее значимой частью профессиональных ресурсов здравоохранения, они отвечают за достижение клинических результатов и эффективность работы сферы охраны здоровья в целом [1]. Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы здравоохранения, ее наиболее востребованным и массовым видом. От уровня обеспеченности врачами первичного звена всецело зависит доступность, качество и безопасность медицинской помощи населению [2]. В 2018 году в Российской Федерации не смогли получить амбулаторно-поликлиническую помощь 2,9% населения старше 15 лет, из них 41,2% по причине отсутствия необходимого специалиста в медицинской организации, при этом в 2011 году на данную причину указывали на 5,4% меньше обратившихся [1]. Одной из возможных причин негативных кадровых перемен можно назвать программу реорганизации здравоохранения в результате которой, за период 2010-2018 гг. число медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, сократилась на 47,7% [3].

Уменьшилось и количество штатных врачебных должностей первичного звена, например в Свердловской области — на 6%, что на фоне снижения количества занятых должностей на 10,5%, позволило сохранить укомплектованность на стабильном уровне — $65,6 \pm 1,14\%$ за период 2015-2019 гг. [4]. Таким образом, реорганизация сети медицинских организаций могла повлиять на увеличение нагрузки на медицинский персонал. Так, функция врача-педиатра в Свердловской области с 2015 года по 2019 год выросла на 5,8% ($p < 0,05$). Кроме того, загруженности врачей способствует высокий коэффициент совместительства, который с 2015 по 2019 годы в регионе оставался на одном уровне и составлял $1,41 \pm 0,03$ [4].

Не менее пристального внимания заслуживает ситуация с кадровым обеспечением амбулаторно-поликлинического звена в условиях сложившейся эпидемиологической обстановки, обусловленная пандемией COVID-19. Многократно возросшая потребность населения в медицинской помощи, в совокупности с кадровыми ограничениями, связанными с возрастом и состоянием здоровья медицинских работников, высоким ри-

ском заражения COVID-19, привели к обострению проблемы дефицита медицинского персонала. А возросшая нагрузка и стрессовые условия труда увеличивают риск профессионального выгорания среди медицинских сотрудников [5]. Таким образом, система здравоохранения в ближайшее время будет находиться в состоянии повышенной потребности в кадровом обеспечении, в том числе, в работниках первичного звена.

Цель исследования — провести анализ кадровой обеспеченности врачами первичного звена и резерва его формирования на территории Свердловской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы показатели обеспеченности населения врачами первичного звена (врачами — терапевтами-участковыми, врачами — педиатрами-участковыми) за период 2010-2019 гг. в Свердловской области в сравнении с субъектами Уральского федерального округа (УрФО), в которых имеется образовательное учреждение высшего медицинского образования (Тюменская и Челябинская области) и Пермском крае, имеющем территориальную близость и крупный медицинский вуз. Также проведено сравнение с аналогичными показателями в целом по УрФО и Российской Федерации (РФ).

Использованы данные официальной статистической отчетности Росстата, а также данные, опубликованные в статистических сборниках «Здравоохранение России» за 2010-2019 годы [6-13]. Показатель обеспеченности населения врачами-кадрами рассчитывался как отношение числа физических лиц врачей терапевтов/педиатров участковых на занятых должностях на 10 000 среднегодового числа прикрепленного населения соответствующего возраста.

Данные о контрольных цифрах приема получены по данным приказов Министерства науки и высшего образования Российской Федерации [14-16] и результатов приемных компаний образовательных учреждений высшего медицинского образования по данным их официальных сайтов за период 2018/19-2020/21 учебные годы [17-22].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных пакетов анализа данных программы Microsoft Office Excel. Определение уровня регресса или прогресса изучаемого показателя (в процентах) и его различия между регионами проводилось путем расчета показателя наглядности. Для определения значимости полученных результатов применялся t-критерий Стьюдента. Результаты считались статистически значимыми при рассчитанном значении критерия больше критического на уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проблема дефицита врачей — терапевтов-участковых была характерна для всей территории РФ. За период с 2010 по 2019 г. абсолютное число данных специалистов сократилось на 4,3% (с 37835 до 36125 чел.), при этом показатель обеспеченности увеличился на 17,3% ($p < 0,05$) (табл.1). Рост обеспеченности фиксировался с 2013 года, когда исследуемый показатель увеличился на 16% по сравнению со значениями 2012 года. На момент 2013 года абсолютное число врачей-терапевтов участковых составляло 33485 физических лиц, что на 5,24% ниже показателей предыдущего

года и на 11,5% ниже, чем показатель 2010 года. Описанные изменения вероятно были связаны со вступлением в силу Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению [23], утвердившего рекомендованные штатные нормативы врачей-терапевтов участковых в расчете на взрослое население от 18 лет и старше, а не от 15 лет и старше (действовавших ранее), в связи с чем число прикрепленного населения в 2013 году стало меньше. В последующие годы рост показателя обеспеченности врачами-терапевтами участковыми мог быть связан с демографическими процессами, характеризующимися отрицательным естественным приростом (с 2016 г.) на фоне небольшого количества подростков, вступающих во взрослый период [10-13].

Тенденции изменения уровня обеспеченности врачами — терапевтами-участковыми были аналогичны для регионов входящих в состав УрФО, однако в целом по округу показатель обеспеченности был ниже, чем по РФ на $17,1\% \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$) за период 2010-2019 гг. (табл. 1). Так, в Свердловской области (СО) показатели были стабильно ниже средних по РФ на $44,6\% \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$) и УрФО на $32,8\% \pm 6,6\%$ ($p < 0,05$). В динамике за период 2010-2019 г. уровень обеспеченности в регионе повысился на 2,6%, при этом абсолютное число врачей — терапевтов-участковых уменьшилось на 124 чел, составив в 2019 г. 535 чел. Максимальная обеспеченность врачами-терапевтами участковыми в СО наблюдалась в 2013 году, что также как и в целом по РФ возможно связано с изменением расчета штатных нормативов, затем обеспеченность ежегодно снижалась параллельно с уменьшением абсолютного числа физических лиц врачей, и к 2019 г. темп снижения составил 7,1% ($p < 0,05$). По сравнению с рекомендуемыми нормативами, утвержденными приказом Минздрава России № 543н [23] показатель в 2019 г. был ниже на 73,2% (табл. 1).

Среди регионов УрФО Свердловская область по численности населения и уровню экономического развития наиболее близка к Челябинской области. Число физических лиц врачей-терапевтов участковых, уровень обеспеченности и тенденции их изменения в Челябинской области среди сравниваемых территорий были наиболее близки к показателям СО (в 2019 году абсолютное число врачей-терапевтов в Свердловской области составило 535 человек, в Челябинской — 603). Однако показатель обеспеченности врачами-терапевтами взрослого населения в Челябинской области превышал средние значения по СО на $33,2\% \pm 6,7\%$ (табл. 1).

В Тюменской области (без учета автономных округов) за аналогичный период была отмечена положительная динамика, и показатель обеспеченности врачами-терапевтами участковыми возрос в 2,2 раза ($p < 0,05$), составив 4,99 на 10000 взрослого населения в 2019 году, что в 3,2 раза выше, чем в том же году в Свердловской области ($p < 0,05$) (табл. 1). Абсолютное число врачей — терапевтов-участковых в Тюменской области увеличилось к 2019 году на 240 человек (по данным на 2019 год — 578 человек), что позволяет сделать вывод о том, что в Тюменской области в отличие от других рассмотренных регионов, рост обеспеченности населения врачами — терапевтами-участковыми непосредственно связан с привлечением в амбулаторно-поликлиническое звено врачебных кадров.

В целом по УрФО наблюдалась позитивная тенденция роста исследуемого показателя — 32,7% ($p < 0,05$), а абсолютное число физических лиц врачей выросло на 4,9% (на 122 человека), в большей степени за счет роста соответствующих показателей в Тюменской области.

В соседнем регионе, Пермском крае, регистрировались показатели обеспеченности, превышающие значения по УрФО в среднем на $31,0\% \pm 10,8\%$, $p < 0,05$, по СО на $95,2\% \pm 5,1\%$, $p < 0,05$. Темп прироста

показателя обеспеченности врачами-терапевтами участковыми составил 4,4% за десятилетний период.

Доступность ПМСП для детского населения в первую очередь зависит от обеспеченности врачами-педиатрами участковыми. В динамике с 2010 по 2019 годы на исследуемых территориях данный показатель снижался (табл. 2), что происходило за счет сокращения абсолютного числа медицинских кадров и увеличения численности детского населения [6-13].

Таблица 1

Анализ динамики обеспеченности врачами-терапевтами участковыми на 10000 взрослого населения

Год	Свердловская область	Челябинская область	Тюменская область	УрФО	Пермский край	РФ
2010	1,54	2,16	2,26	2,08	2,94	2,65
2011	1,5	2	2,39	2	2,9	2,6
2012	1,4	1,8	2,57	1,9	2,7	2,5
2013	1,7	2,1	3,2	2,3	3,2	2,9
2014	1,7	2,2	3,7	2,5	3,3	3
2015	1,7	2,13	3,77	2,51	3,27	3,01
2016	1,62	2,09	3,86	2,49	3,23	2,97
2017	1,57	2,24	4,4	2,66	3,25	2,98
2018	1,59	2,23	4,8	2,71	3,17	3,04
2019	1,58	2,21	4,99	2,76	3,07	3,11

Таблица 2

Анализ динамики обеспеченности врачами-педиатрами участковыми на 10000 детского населения

Год	Свердловская область	Челябинская область	Тюменская область	УрФО	Пермский край	РФ
2010	7,14	8,86	9,34	8,86	11,29	10,18
2011	6,6	8,2	9,10	8,3	10,90	9,9
2012	6,6	7,4	9,98	8,2	10,8	9,5
2013	6	6,8	9,4	7,5	10,1	8,9
2014	6,2	6,8	9,9	7,7	10,3	9,1
2015	6,13	7,01	9,88	7,96	10,09	9,14
2016	5,87	6,53	9,48	7,54	9,81	8,88
2017	5,67	6,82	9,15	7,76	9,83	9,08
2018	5,55	6,51	10,96	7,69	10,11	9,2
2019	5,45	6,59	11,69	7,76	10	9,32

Среди всех рассмотренных территорий, Свердловская область имела самую низкую обеспеченность врачами-педиатрами: по сравнению с РФ в среднем ниже на $34,4 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$). В период с 2010 года по 2019 год показатель в регионе снизился на 23,7% ($p < 0,05$): с 7,14 до 5,45 на 10000 детского населения (табл. 1). По сравнению с рекомендуемым нормативом 12,5 на 10000 детского населения, утвержденным приказом Минздрава России № 366н [34], в 2019 г. показатель обеспеченности был ниже на 56,4%. Похожая тенденция за 2010-2019 гг. наблюдалась в Челябинской области (-25,6%, $p < 0,05$), УрФО в целом (-12,4%, $p < 0,05$) и Пермском крае (-11,4%, $p < 0,05$).

Исключением из тенденций, наблюдаемых в сравниваемых регионах, является Тюменская область, где с 2010 по 2019 год показатель обеспеченности врачами-педиатрами на 10000 детского населения повысился на 25,1%, при этом абсолютное число врачей — педиатров-участковых стабильно повышалось и увеличилось к 2019 году

на 66% (420 физических лиц) по сравнению с показателями 2010 года (253 физических лиц). По данным на 2019 год показатель обеспеченности врачами-педиатрами участковыми был наибольший по округу и составил 11,69 на 10000 детского населения, что в 2,1 раза выше, чем в этом же году в Свердловской области ($p < 0,05$).

Одной из государственных мер, введенной для устранения дефицита кадров в первичном звене, является поэтапный переход на систему аккредитации специалистов, проводимый в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» с 2016 года [25]. Введение первичной аккредитации призвано мотивировать выпускников непосредственно после завершения обучения по программам специалитета «Лечебное дело» и «Педиатрия» и получения свидетельства об аккредитации, приступать к работе на должностях врача — терапевта-участкового и врача — педиатра-участкового, тем самым

восполняя дефицит кадров в первичном звене. Для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия», первичная аккредитация была впервые проведена в 2017 году, что привело к увеличению физических лиц врачей в большинстве регионов и росту показателей обеспеченности по сравнению с предыдущим годом: в УрФО обеспеченность врачами-терапевтами возросла на 6,8% (в большей степени за счет Тюменской области — +14,0%, Челябинской области — +7,2%), а врачами-педиатрами на 2,9% (в большей степени за счет Челябинской области — +4,4%). В Свердловской области, несмотря на предпринятые меры и наличие медицинского вуза, показатели обеспеченности продолжились снижаться на 3,1% и 3,4% соответственно.

Существенным элементом решения проблемы дефицита кадров в первичном звене является увеличение контрольных цифр приема в медицинские университеты по направлениям подготовки «Лечебное дело» и «Педиатрия». В РФ за период 2010-2019 гг. количество выпущенных специалистов увеличилось на 37,9% и 20,4%, а зачисленных студентов — на 65,8% и 41,5% соответственно [3]. Тем не менее в 2019 году дефицит физических лиц составил 32283 врачей-терапевтов участковых и 9608 врачей-педиатров участковых [6-13]. Если бы все выпускники данных специальностей по-

сле выпуска трудоустроились в первичное звено, то могли бы восполнить 61% недостатка указанных специалистов [26]. Таким образом, полностью компенсировать имеющийся дефицит специалистов первичного звена с помощью выпусков в ближайшее время не представляется возможным, в том числе в связи с потребностью во врачах других специальностей, прошедших обучение по программам ординатуры.

В настоящее время увеличение наборов абитуриентов в медицинские вузы реализуется во многом за счет увеличения контрольных цифр приема (КЦП) за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета по данным специальностям [17-22]. В Уральском, Южно-Уральском, Тюменском и Пермском медицинских университетах были отмечены общие тенденции увеличения КЦП, а также увеличения в них доли целевого приема за счет сокращения бюджетных мест на общих основаниях. Так, в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России количество бюджетных мест для приема на 2020/2021 учебный год по сравнению с 2018/2019 увеличилось на 46,3% по направлению «Лечебное дело» и на 25% по направлению «Педиатрия», при этом количество мест по квоте целевого приема повышалось, а набор на общих основаниях снижался (табл. 3).

Таблица 3
Контрольные цифры приема ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по направлениям подготовки «Лечебное дело» и «Педиатрия» (без учета приема иностранных граждан)

Год	Специальность	Количество мест для приема на обучение				Всего
		За счет средств федерального бюджета		За счет бюджетных ассигнований бюджета субъекта России	По договорам об оказании платных образовательных услуг	
		Квота целевого приема	Бюджетные места на общих основаниях и по особому праву			
2018/19	31.05.01 Лечебное дело	152	123	120	55	450
	31.05.02 Педиатрия	77	53	60	50	240
2019/20	31.05.01 Лечебное дело	192	113	120	85	510
	31.05.02 Педиатрия	103	57	60	70	290
2020/21	31.05.01 Лечебное дело	263	86	140	85	574
	31.05.02 Педиатрия	150	50	60	50	310

В целом структура приема на 2020/2021 учебный год по направлению «Лечебное дело» и «Педиатрия» не имела существенных отличий. Доля поступивших на целевые места за счет средств федерального бюджета среди всех поступивших преваляровала и составила в 2020 г. 47,1% по двум специальностям. В ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России существует также квота целевого приема на контрактные места, которая финансируется из средств бюджета Свердловской области и в структуре приема доля зачисленных на этой основе стабильно занимает второе место, составив в 2020 г. 21,9% по обеим специальностям. Данная мера устранения кадрового дефицита в Свердловской области регламентирована Постановлениями Правительства Свердловской области «Об утверждении государственной программы Свердловской области «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 года» [27] и «Об утвержде-

нии Порядка направления граждан на обучение в организацию, осуществляющую образовательную деятельность по образовательным программам высшего образования, за счет средств областного бюджета» [28].

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов выявлено, что в большинстве рассмотренных регионов, за исключением Тюменской области, существует стойкий дефицит медицинских кадров в первичном звене, выражающийся в снижении показателей обеспеченности врачами-педиатрами участковыми с 2011 года и врачами-терапевтами участковыми в динамике с 2013 года, при этом в Свердловской области наблюдается наиболее острый дефицит специалистов первичного звена среди сравниваемых территорий.

Одной из причин низкого уровня обеспеченности медицинских организаций, оказывающих ПМСП прикрепленному населению, врачами первичного звена может быть рост привлекательности работы в частном секторе здравоохранения, в том числе за счет более низкого уровня нагрузки и более высоких уровней оплаты труда. Так, по отчету за 2018 год, среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников частных организаций была на 9,4% выше, чем работников государственных медицинских учреждений [29]. Кроме того, еще одним преимуществом работы в частных медицинских организациях является, как правило, лучшее материально-техническое обеспечение по сравнению с таковыми в государственных учреждениях [30]. По данным социологических опросов, достаточно большое количество выпускников медицинских университетов, (около 34%) хотело бы работать в стационарах, отмечая лучшие диагностические, лечебные возможности и потенциально более высокий статус престижа профессии [31].

Для большинства регионов характерно увеличение возраста врачей на амбулаторных участках. Так, по данным В.М. Чернышева и др., с 2005 по 2016 год отмечается увеличение доли врачей в возрасте старше 55 лет — с 13% до 18,9% и снижение доли молодых врачей (до 30 лет) соответственно с 18,6% до 16,6%, при этом средний возраст врачей также повысился на 4,6% — с 41,3 до 43,2 лет. [32]. В связи с чем необходимо привлечение в отрасль молодых специалистов, однако значительная доля выпускников медицинских университетов (67%) не заинтересована в трудоустройстве в первичном звене и желает продолжить постдипломное образование и получить узкую специализацию, что может быть обусловлено такими причинами как более высокий уровень заработной платы, больший престиж некоторых специальностей, большие возможности для карьерного роста [31].

Для устранения дефицита кадров в последние годы на государственном уровне был принят ряд нормативных документов [33-38]. В частности, Указ Президента Российской Федерации «О мерах по реализации государственной социальной политики» [33], согласно которому, была поставлена задача повысить к 2018 году среднюю заработную плату врачей до 200 процентов от средней заработной платы в соответствующем регионе. Также был выпущен Указ Президента Российской Федерации «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения», в котором постановлялось разработать до 1 мая 2013 г. комплекс мер по обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации медицинскими кадрами [34]. Для реализации данных Указов было выпущено Распоряжение Правительства Российской Федерации «Об утверждении Комплекса мер по обеспечению системы здравоохранения РФ медицинскими кадрами до 2018 г.» [35], которое предусматривало разработку и реализацию региональных программ оценки и повышения квалификации медицинских кадров, устранения их нехватки, соцподдержки медработников наиболее дефицитных специальностей. В продолжение данных политических мер в 2018 году был подписан Указ Президента Российской Федерации «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [36], а в 2019 году «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» [37], в

рамках которых утвержден Национальный проект «Здравоохранение» [38]. Совершенствование системы медицинского образования и кадрового обеспечения системы здравоохранения указаны как одни из приоритетных направлений данного проекта. Для их достижения предложено решить ряд задач: увеличение объема целевого обучения медицинских специалистов; постоянное повышение профессионального уровня и расширение квалификации медицинских работников; устранение дисбаланса между наличием медицинских работников определенных специальностей и категорий и потребностью в таких работниках, особенно в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь; предоставление медицинским работникам мер социальной поддержки, в том числе обеспечение их жильем. Согласно плану, реализуемому в рамках приоритетного проекта «Обеспечение здравоохранения квалифицированными специалистами», укомплектованность должностей врачей «участковой службы» в 2025 году должна составить 100% [39].

На примере Тюменской области мы можем судить о достаточной эффективности государственных мер стимулирования медицинских работников. Так, в развитие Указов Президента были приняты локальные нормативные документы, такие как распоряжение Правительства Тюменской области «Об утверждении региональной комплексной программы «Медицинские кадры здравоохранения Тюменской области» на 2013-2015 годы» [40], которые устанавливали дополнительные меры социальной поддержки: единовременная компенсационная выплата медицинским работникам в возрасте до 35 лет, которые прибыли на работу в сельские населенные пункты либо рабочие поселки; предоставление работникам бюджетной сферы социальной выплаты на приобретение готового жилого помещения; денежные выплаты врачам — терапевтам-участковым, врачам — педиатрам-участковым, врачам общей практики (семейным врачам); стимулирующие надбавки по 5000 руб. врачам дефицитных специальностей; единовременная выплата молодым специалистам, прибывшим по завершению обучения в муниципальные учреждения здравоохранения города Тюмени. Помимо этого с 2013 года регион в полной мере реализует и другие положения региональной комплексной программы, в частности организацию целевого приема студентов и выплату студентам 4-6 курса, обучающихся по целевому приему, дополнительных мер материальной поддержки. Таким образом, можно предположить, что на кадровой ситуации в регионе могла положительно сказаться политика правительства Тюменской области и эффективная реализация Указов Президента.

При анализе ситуации с кадровым обеспечением организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь в Свердловской области, был выявлен дефицит как врачей — терапевтов-участковых, так и врачей — педиатров-участковых, что позволяет сделать вывод о низкой доступности амбулаторной медицинской помощи в Свердловской области. Показатель обеспеченности врачами-участковыми в рассмотренном регионе оказался самым низким среди исследуемых субъектов Российской Федерации, а также был значительно ниже рекомендуемых штатных нормативов, утвержденных приказами Минздрава РФ № 543н и № 366н.

Для повышения качества и доступности медицинской помощи правительством Свердлов-

ской области было выпущено постановление N 790-ПП от 17.09.2010 «Об утверждении Порядка формирования и реализации государственных программ Свердловской области» [41] и разработан Государственная программа «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 года», утвержденная постановлением правительства Свердловской области от 21 октября 2013 г. N 1267-ПП, с изменениями от 14.12.2017 (постановление Свердловской области 942-ПП), соответствующая стратегическим целям «майских» указов президента, а также государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [42].

Согласно пункту 29 главы 5 Постановления правительства Свердловской области N 790-ПП, с целью оценки эффективности и контроля за выполнением соответствующей государственной программы, исполнители (Министерство здравоохранения Свердловской области) один раз в полугодие после окончания отчетного периода направляют в Министерство экономики и территориального развития Свердловской области отчет о реализации государственной программы. Из соответствующего отчета Министерства здравоохранения Свердловской области от 03.02.2021 за 2020 год следует, что при реализации цели 6: «Совершенствование и перспективное развитие системы обеспечения здравоохранения Свердловской области квалифицированными медицинскими кадрами» достигнуть планового значения удалось лишь по 9 показателям из 15, при этом отсутствуют данные о плановом и фактическом значении по 2 показателям [43].

Стоит отметить, что целевой набор в области достиг планового значения и составил к нему 117,4%. При этом, кроме целевого набора по программам специалитета, осуществлялся и целевой набор в ординатуру по наиболее дефицитным специальностям, что призвано устранить дисбаланс между избытком специалистов других специальностей, а также врачей, имеющих первичную специализацию.

В Свердловской области помимо установления дополнительной квоты целевого приема за счет средств областного бюджета, на региональном уровне действует Подпрограмма 6 «Кадровое обеспечение здравоохранения Свердловской области» (в ред. Постановления Правительства Свердловской области от 14.12.2017 № 942-ПП), в рамках которой реализуются также мероприятия по привлечению и закреплению медицинских кадров [44]. Так, для сокращения дефицита кадров в амбулаторно-поликлиническом звене с 2014 года предусмотрена единовременная компенсационная выплата в размере 1 млн. рублей, медицинским работникам, имеющим высшее медицинское образование, прибывшим на работу в сельский населенный пункт либо рабочий поселок. В 2020 году доля медицинских работников, которым фактически предоставлены единовременные компенсационные выплаты в Свердловской области составила 100%, что на 26% выше, чем в предыдущем году, что может свидетельствовать как о совершенствовании процедуры получения выплат, так и о повышении привлекательности работы в сельских населенных пунктах для молодых специалистов. В качестве материального стимула также предусмотрена единовременная выплата на обустройство хозяйством медицинским и фармацевтическим работникам, поступившим на работу в областные государственные или муниципальные учреждения здравоохранения, осуществляющие

деятельность на территории Свердловской области [45]. Согласно отчету, численность, получивших данную меру поддержки медицинских работников в 2020 году составило 66,9% от планового значения, что исполнителями объясняется «заявительным характером выплаты, а также снижением количества трудоустраиваемых молодых специалистов в связи с напряженной эпидемической ситуацией по НКВИ».

В данной подпрограмме помимо материальной помощи перспективными направлениями для развития здравоохранения названы также: участие выпускников в ярмарках вакансий, активная позиция руководства медицинских организаций в вопросах привлечения и удержания персонала, повышение престижа медицинских организаций в Свердловской области на рынке труда за счет расширения перечня социальных гарантий. В подпрограмме также указывается на то, что одним из важных аспектов престижа профессии является адекватная оценка обществом и государством роли и труда медицинских работников, которая, в частности, отражается в уровне заработной платы. В связи с этим предлагается в плановом порядке постепенное повышение средней заработной платы врачей. В 2020 году соотношение средней заработной платы врачей и среднемесячного дохода от трудовой деятельности в Свердловской области достигло планового значения на 120,1%, с учетом дополнительных доплат за работу с коронавирусными пациентами, однако в 2019 году данный показатель также превысил плановое значение на 207,1%, что свидетельствует о том, что рост зарплат обусловлен не только доплатами за работу в «красной зоне» [43].

Таким образом, в программе развития здравоохранения Свердловской области подчеркивается не только необходимость в увеличении количества медицинских кадров с высшим образованием, но и в удержании их как в системе здравоохранения в целом, так и непосредственно в государственных медицинских организациях. Однако данные меры не показывают до настоящего времени достаточной эффективности, что можно объяснить как долгосрочной направленностью мер, которые должны быть полностью реализованы к 2024 году, так и недостаточной осведомленностью молодых специалистов о мерах социальной поддержки и способах повышения квалификации. Так, в комментариях к недостигнутому в 2020 году целевым показателям подчеркивается заявительный характер получения выплат, а также участия в конкурсах среди медицинских работников. Стоит отметить, что в 2020 году на проведение профессиональных конкурсов и конференций повлияли и ограничения на массовые мероприятия с целью недопущения распространения НКВИ [43]. То есть, требуется сформировать систему информирования студентов и выпускников о существующих мерах социальной поддержки и способах их получения с целью формирования мотивации у молодых специалистов к работе в амбулаторно-поликлинических организациях, в том числе в сельской местности. Удержать выпускников медицинских университетов в профессии позволит также развитие системы наставничества, помогающая бывшим студентам адаптироваться в новой для них должности. В настоящее время данный пилотный проект реализуется, в том числе, на территории Свердловской области [46].

С целью повышения качества и доступности первичной медико-санитарной помощи на федеральном уровне в 2019 году было выпущено

постановление правительства РФ № 1304 «Об утверждении принципов модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации и Правил проведения экспертизы проектов региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения, осуществления мониторинга и контроля за реализацией региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения» [47]. В соответствии с ним в Свердловской области было выпущено Распоряжение Правительства Свердловской области от 16 декабря 2020 года N 686-РП «Об утверждении региональной программы Свердловской области «Модернизация первичного звена здравоохранения Свердловской области», одной из задач которой является, в том числе, устранение дефицита кадров в первичном звене здравоохранения [48]. Согласно плану данной программы доля трудоустроенных выпускников, обучающихся по целевому направлению должна достигнуть к 2025 году 100%, а укомплектованность врачебных должностей амбулаторий 97%, при этом несколько целевых показателей направлены на увеличения абсолютного числа физических лиц врачей. Иными словами, программа направлена на удержание молодых специалистов в организациях Свердловской области, оказывающих первичную медико-санитарную и на увеличение обеспеченности врачами-участковыми при сопутствующем росте числа физических лиц врачей для повышения доступности первичной медико-санитарной помощи и снижении нагрузки на врача. Также в данной программе подчеркнута необходимость и разработаны «дорожные карты» по улучшению условий труда медицинских работников, а именно замена изношенного оборудования, ремонт и реконструкция амбулаторно-поликлинических организаций, что повышает диагностические и терапевтические возможности учреждений, улучшая таким образом качество и доступность оказания медицинской помощи [49].

ВЫВОДЫ

Не смотря на действующие в Свердловской области государственные и региональные программы привлечения и удержания врачебных кадров в первичном звене здравоохранения на протяжении 2010-2019 гг. сохраняется устойчивый дефицит врачебных кадров. Показатели обеспеченности врачами-терапевтами и педиатрами участковыми в Свердловской области за исследуемый период были стабильно ниже средних по РФ и УрФО.

Выявляется существенная разница в эффективности существующих мер устранения кадрового дефицита для отдельных субъектов РФ, что

может быть связано с различным уровнем социально-экономического развития регионов, невыполнением некоторых целевых показателей, а также несоответствием плановых значений фактической потребности в кадрах.

Существующие меры показали свою эффективность на примере Тюменской области и РФ в целом, что подтверждает необходимость продолжения выполнения задач и целей Национального проекта «Здравоохранение».

Увеличение целевого набора к 2020 году не привело к устранению дефицита врачебных кадров, в связи с длительным обучением студентов (6 лет по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия»). Эффективность данной меры можно будет оценить в динамике, начиная с 2020 года.

Неравномерность распределения медицинских кадров может быть обусловлена неспособностью сформировать конкурентное предложение с целью сохранения медицинских кадров в регионе, а также диспропорцией между врачами отдельных специальностей и врачей общего профиля.

Таким образом, необходимо продолжать увеличивать набор по целевому направлению для гарантии обеспечения региональных медицинских организаций молодыми специалистами, а также увеличивать набор в ординатуру по дефицитным специальностям параллельно с сокращением мест на «невостребованные» специальности.

Необходимо межведомственное взаимодействие в сфере не только продолжения реализации существующих мер устранения кадрового дефицита, но и разработки дальнейших мер, направленных на улучшение доступности медицинской помощи для населения региона. Для увеличения количества врачей первичного звена в Свердловской области должно быть налажено взаимодействие между региональными органами исполнительной власти в сфере здравоохранения, медицинским университетом и организациями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь в регионе. Необходимо повысить уровень информированности студентов о существующих мерах социальной поддержки путем взаимодействия Минздрава Свердловской области и УГМУ, разработать план целевого приема на основе сведений медицинских организаций о фактическом дефиците медицинских кадров, сформировать условия для обучения достаточного количества студентов в высшем учебном медицинском заведении области, а также разработать новые региональные проекты для привлечения и сохранения медицинских кадров в региональных учреждениях здравоохранения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Руголь Л. В., Сон И. М., Меньшикова Л. И. Влияние кадрового обеспечения первичной медико-санитарной помощи на эффективность ее деятельности // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2020; 66(3):9. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-3-9.
2. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов»: Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 г. № 1403 [Электронный ресурс]. — URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_209465/
3. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. — М., 2019. — 170 с
4. Состояние здоровья населения и показатели деятельности системы здравоохранения Свердловской области: Информационный бюллетень. ГБУЗ СО «МИАЦ» Министерства здравоохранения Свердловской области. — Екатеринбург; 2019. 239 с.
5. Сафиуллина Л. А. Профессиональный стресс и синдром выгорания у медицинских работников // Материалы X Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум» [Электронный ресурс] URL: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018007909>
6. Статистический сборник за 2010 год. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Медицинские кадры 2010. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL : https://mednet.ru/images/stories/files/statistika/for_miac/resursi_2010.pdf.
7. Статистический сборник за 2013 год. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Медицинские кадры 2013. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL : <https://gigabaza.ru/doc/115647.html>.

8. Статистический сборник за 2014 год. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Медицинские кадры 2014. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL :<https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2014-god>.
9. Статистический сборник за 2015 год. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Медицинские кадры 2015. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL :<https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2015-god>.
10. Статистический сборник за 2016 год. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Медицинские кадры 2016. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL :<https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>.
11. Статистический сборник за 2017 год. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Медицинские кадры 2017. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL :<https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>.
12. Статистический сборник за 2018 год. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Медицинские кадры 2018. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL :<https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>.
13. Статистический сборник за 2019 год. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Медицинские кадры 2019. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL :https://mednet.ru/images/materials/statistika/2020/2020_v2/14_resursy_i_deyatelnost_medicinskih_organizacij_zdravoohraneniya_medicinskie_kadry_2019_40d8e.docx.
14. «Об утверждении общих объемов контрольных цифр приема по специальностям и направлениям подготовки и (или) укрупненным группам специальностей и направлений подготовки для обучения по образовательным программам высшего образования за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета на 2020/21 учебный год»: Приказ Минобрнауки России от 14.03.2019 № 137 [Электронный ресурс]. — URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minobrnauki-grossii-ot-14032019-n-137-ob-utverzhenii/>.
15. «Об утверждении общих объемов контрольных цифр приема по профессиям, специальностям и (или) укрупненным группам профессий, специальностей для обучения по образовательным программам среднего профессионального образования за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета на 2019/20 учебный год»: Приказ Министерства образования и науки РФ от 29 января 2018 г. № 49 [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71773286/>.
16. «Об утверждении общих объемов контрольных цифр приема по специальностям и направлениям подготовки и (или) укрупненным группам специальностей и направлений подготовки для обучения по образовательным программам высшего образования за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета на 2018/19 учебный год»: Приказ Министерства образования и науки РФ от 31 января 2017 г. № 92 [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71502380/>.
17. Приемная кампания в УГМУ на 2018-2019 уч.г. Контрольные цифры приема. // usma.ru: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. URL: <https://usma.ru/abitur/priyomnaya-kampaniya-v-ugmu-na-2018-2019-uch-g/kontrolnye-cifry-priema/>.
18. Приемная кампания в УГМУ на 2019-2020 уч.г. Контрольные цифры приема. // usma.ru: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. URL: <https://usma.ru/abitur/priyomnaya-kampaniya-v-ugmu-na-2019-2020-uch-g/kontrolnye-cifry-priema/>.
19. Приемная кампания в УГМУ на 2020-2021уч.г. Контрольные цифры приема. // usma.ru: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. URL: <https://usma.ru/abitur/priyomnaya-kampaniya-v-ugmu-na-2020-2021-uch-g/kolichestvo-mest-dlya-priema/>.
20. Для поступающих по программам высшего образования. Контрольные цифры приема. // abit.psmu.ru: Портал для абитуриентов ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. 2012-2020. URL <https://abit.psmu.ru/kontrolnye-cifry-priema.html>
21. Информация приемной комиссии. Контрольные цифры приема. // tyumsmu.ru: ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. 2021. URL <https://www.tyumsmu.ru/abitur/>
22. Поступающим на специалитет. Количество мест для приема на обучение по различным условиям поступления // chelsma.ru: Южно-Уральский государственный медицинский университет. 2021. URL <http://chelsma.ru/abitur/spesial/kolichestvo-mest-dlja-priema-na-obuchenie/>
23. «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» (с изменениями и дополнениями): Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. N 543н [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/70195856/>.
24. «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» (с изменениями и дополнениями): Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/70183024/>.
25. «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» (с изменениями и дополнениями): Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 июня 2016 г. № 334н [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/71423024/>.
26. Официальная статистика. Рынок труда, занятость и заработная плата. Трудовые ресурсы. Соответствие работы трудоустроенных выпускников 2017-2019 гг. выпуска специальности, полученной в образовательной организации высшего образования [Электронный ресурс] // Росстат: Федеральная служба государственной статистики / URL : https://rosstat.gov.ru/labour_force
27. «О внесении изменений в государственную программу Свердловской области «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 года»: Постановление Правительства Свердловской области от 14.12.2017 № 942-ПП [Электронный ресурс]. — URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/6600201712210018?rangeSize=%D0%92%D1%81%D0%B5>.
28. «Об утверждении Порядка направления граждан на обучение в организацию, осуществляющую образовательную деятельность по образовательным программам высшего образования, за счет средств областного бюджета»: Постановление Правительства Свердловской области от 21.12.2017 № 970-ПП.
29. Статистический сборник за 2018 год. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников организаций, занятых в здравоохранении по формам собственности. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL : <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>
30. Манакина Е. С., Медведева О. В., Манакин И. И. Основные формы применения и перспективы развития государственно-частного партнерства на региональном уровне // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 2. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-formy-primeneniya-i-perspektivy-razvitiya-gosudarstvenno-chastnogo-partnerstva-na-regionalnom-urovne>
31. Амлаев К. Р., Койчуева С. М., Хрипунова А. А. Карьерные установки выпускников медицинского университета. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(5):1006—1010. DOI: <http://dx.doi.org/10.32367/0869-866X-2020-28-5-1006-1010>
32. Чернышев В. М., Стрельченко О. В., Мингазов И. Ф. Последствия реформирования здравоохранения в РФ (1990-2020 гг.). Проблемы и предложения // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. 2021. № 2 (24). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/posledstviya-reformirovaniya-zdravoohraneniya-v-rf-1990-2020-gg-problemy-i-predlozheniya>
33. «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики»: Указ Президента РФ от 7 мая 2012 г. №

- 597 [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/70170950/>
34. «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения»: Указ Президента РФ от 7 мая 2012 г. № 598 [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/35262>.
35. «Об утверждении Комплекса мер по обеспечению системы здравоохранения РФ медицинскими кадрами до 2018 г.»: Распоряжение Правительства РФ от 15 апреля 2013 г. № 614-р [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70260340/>.
36. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»: Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>.
37. «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года»: Указ Президента РФ от 06.06.2019 № 254 [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/>.
38. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. N 16) [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/72185920/>.
39. Паспорт приоритетного проекта «Обеспечение здравоохранения квалифицированными специалистами» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и приоритетным проектам, протокол от 26.07.2017 N 8 [Электронный ресурс]. — URL: <http://static.government.ru/media/files/1eRqKkLkgA3N0dsBllhypSYTbtAXqAEq.pdf>.
39. «Об утверждении региональной комплексной программы «Медицинские кадры здравоохранения Тюменской области» на 2013 — 2015 годы»: Распоряжение Правительства Тюменской области от 04.02.2013 № 109-рп [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/73837380/>.
41. «Об утверждении Порядка формирования и реализации государственных программ Свердловской области»: Распоряжение Правительства Свердловской области от 17 сентября 2014 г. № 790-ПП [Электронный ресурс]. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/422448860>.
42. «Об утверждении государственной программы Свердловской области «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 года»: Распоряжение Правительства Свердловской области от 21 октября 2013 г. № 1267-ПП [Электронный ресурс]. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/422448860>.
43. «О направлении отчета об исполнении Государственной программы «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 года» за 2020 год»: Министерство здравоохранения Свердловской области от 03.02.2021 № 03-01-80/1527 [Электронный ресурс]. — URL: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/Информация%20о%20реализации%20государственной%20программы%20за%202020%20год.pdf>.
44. «О внесении изменений в государственную программу Свердловской области «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 года», утвержденную постановлением Правительства Свердловской области от 21.10.2013 № 1267-ПП»: Постановление Правительства Свердловской области от 14 декабря 2017 г. № 942-ПП [Электронный ресурс]. — URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/6600201712210018?rangeSize=50>.
45. «О внесении изменений в Положение об условиях и порядке выплаты, возврата единовременного пособия на обзаведение хозяйством медицинским и фармацевтическим работникам, поступившим на работу в областные государственные или муниципальные учреждения здравоохранения, осуществляющие деятельность на территории Свердловской области, утвержденное постановлением Правительства Свердловской области от 27.03.2007 N 240-ПП»: Постановление Правительства Свердловской области от 4 июня 2020 г. N 365-ПП [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/74218514/>.
46. «Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 году и задачах на 2021 год»: Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. — URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/642/original/MZRF_2021_All_08-04-2021-Preview.pdf?1619014721.
47. «Об утверждении принципов модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации и Правил проведения экспертизы проектов региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения, осуществления мониторинга и контроля за реализацией региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения»: Правительства РФ от 9 октября 2019 г. № 1304 [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72733114/>.
48. «Об утверждении региональной программы Свердловской области «Модернизация первичного звена здравоохранения Свердловской области»: Постановление Правительства Свердловской области от 16 декабря 2020 г. N 686-ПП [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.pravo.gov66.ru/media/pravo/686-%D0%A0%D0%9F.pdf>.
49. Способы повышения трудовой мотивации работников медицинских организаций / Александрова О. А., Ярашева А. В., Аликперова Н. В. и др. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. № S2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sposoby-povysheniya-trudovoy-motivatsii-rabotnikov-meditsinskih-organizatsiy>.

Сведения об авторах:

А. В. Казанцева — старший преподаватель
 Е. С. Набойченко — доктор психологических наук, профессор
 А. А. Муратова — студентка 5-ого курса
 Е. К. Таскина — студентка 5-ого курса

Information about the authors

A. V. Kazantseva — senior teacher
 E. S. Naboychenko — Doctor of Psychology, Professor
 A. A. Muratova — 5th year student
 E. K. Taskina — 5th year student

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

Статья поступила в редакцию 22.07.2021; одобрена после рецензирования 17.11.2021; принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 22.07.2021; approved after reviewing 17.11.2021; accepted for publication 27.12.2021.

БЕЗОПАСНОСТЬ АДАПТИВНЫХ РЕЖИМОВ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ ISV И PSV ПРИ ОТЛУЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ОТ РЕСПИРАТОРА

Галина Вячеславовна Собетова¹, Роман Алексеевич Главатских²,
Надежда Степановна Давыдова³, Илья Наумович Лейдерман⁴

^{1,3} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

² ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹ sobetova@mail.ru

² glav.81@mail.ru

³ davidovaeka@mail.ru

⁴ inl230970@gmail.com

Аннотация

Введение. В настоящее время не существует протоколов и рекомендаций в отношении вспомогательной вентиляции легких при отлучении пациента от респиратора. Применение режима интеллектуальной адаптивной вентиляции iSV, реализованном в отечественном аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ZISLINE MV200 K 1.19 («Triton» Екатеринбург), обеспечивающего целевой объем минутной вентиляции независимо от спонтанной дыхательной активности пациента с регуляцией уровня давления поддержки после каждого дыхательного цикла, является перспективным. **Цель работы** — оценить безопасность режимов применения вспомогательной вентиляции PSV и iSV в период адаптации пациента ОРПТ к спонтанному дыханию после длительной ИВЛ. **Материалы и методы.** Методом сплошной выборки нами обследовано 46 пациентов. Средний возраст составил $65,5 \pm 12,6$ лет. Средняя продолжительность искусственной вентиляции легких составила $8 \pm 2,2$ суток. Деление на 2 группы в зависимости от метода вспомогательной вентиляции для адаптации к спонтанному дыханию: 1 группа (n = 25) с целью адаптации к спонтанному дыханию использовали режим с поддержкой давлением (PSV); во 2 группе (n = 21) — режим с поддержкой давлением (iSV). Безопасность проведения ИВЛ оценивали по динамике уровня артериального CO₂, насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, величины поддержки давлением, показателей потребления кислорода и энергии, суточного гидробаланса. **Результаты.** Сравнительный анализ метаболических показателей показал более высокую расчетную потребность в энергии в режиме PSV (достоверно отличающуюся на 3 и 5 сут), положительный гидробаланс, обусловленный высоким положительным давлением в грудной клетке и некоторой задержкой жидкости, что подтверждает более активную дыхательную нагрузку при режиме PSV. Во время применения режима iSV с 3 по 5 сут. наблюдали отрицательный гидробаланс, который к 7–10 сут. становился статистически незначимо положительным, что подтверждает стабилизацию водно-электролитного обмена (ВЭО). **Обсуждение.** Большинство исследований, посвященных изучению преимуществ методов вспомогательной вентиляции, использовали в качестве первичного показателя успех отлучения. Мы в исследовании ориентировались на основные респираторные показатели и адекватность вентиляции при использовании вспомогательных режимов, и метаболические затраты. Отметим снижение количества суток, проведенных пациентами в РАО при использовании режима iSV по сравнению с применением режима PSV, определили существенное снижение расчетной потребности в энергии при использовании адаптивного режима вентиляции по сравнению с режимом поддержки давлением вне зависимости от уровня PS, а также увеличение VO₂ и VCO₂. **Заключение.** Режим iSV представляется более физиологичным, чем режим PSV, так как не только предъявляет меньшие требования к респираторной системе, но и позволяет стабилизировать ВЭО у пациента при восстановлении после критического состояния.

Ключевые слова. Искусственная вентиляция легких, ИВЛ, отлучение пациента от аппарата, режимы вспомогательной вентиляции, безопасность.

Для цитирования: Безопасность адаптивных режимов вентиляции легких ISV и PSV при отлучении пациентов от респиратора / Г. В. Собетова, Р. А. Главатских, Н. С. Давыдова, И. Н. Лейдерман // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 14-20. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-14-20>.

@ Собетова Г.В., Главатских Р.А., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н.

SAFETY OF ADAPTIVE VENTILATION MODES ISV AND PSV WHEN WEANING THE PATIENT FROM A RESPIRATORGalina V. Sobetova ¹, Roman A. Glavatskikh ², Nadezhda S. Davydova ³, Il'ja N. Leyderman ⁴^{1,3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Central City Clinical Hospital No 1, Ekaterinburg, Russia⁴ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia¹ sobetova@mail.ru² glav.81@mail.ru³ davidovaeka@mail.ru⁴ inl230970@gmail.com**Abstract**

Introduction. Currently there are no reports or recommendations concerning the ventilator weaning process. Appliance of the intellectual adaptive ventilation mode (iSV) represented in indigenous Russian unit ALV ZISLINE MV200 K 1.19 («Triton» Yekaterinburg) is highly potential. It provides minute ventilation target volume regardless of spontaneous patient's respiratory activity and controls the pressure-support ventilation level (PSV) after each ventilatory cycle. Object was to increase safety of a patient's spontaneous breathing adaptation period after longtime artificial lung ventilation. **Materials and methods.** Using the continuous sampling method we've surveyed 46 patients at the ages from 34 to 81 y.o. (median is 65.5 y.o.) being under prolonged artificial lung ventilation treatment at ICU from 5 to 28 full days. The groups are divided into 2 depending on the assisted respiration method for spontaneous breathing adaptation. In the 1st group (n = 25) the PSV mode was used for the purpose of spontaneous breathing adaptation. In the 2nd group (n = 21) the iSV mode was employed. The safety of conducting artificial lung ventilation was estimated by the dynamic of the arterial CO₂ level, arterial oxygen saturation, pressure-support value, oxygen and energy intake value and a 24-hour fluid balance. **Results.** The comparison study of the metabolic indicants showed a higher rate of estimated energy requirement in the PSV mode authentically different by 3-5 full days, positive fluid balance conditioned by positive airway pressure and certain fluid retention which confirms more active respiratory load in the PSV mode. In the iSV mode from the 3rd till the 5th full day there's negative fluid balance. By the 7th-10th full day it becomes slightly positive which proves electrolyte and fluid balance stabilization. **Discussion.** Most of the studies related to the study of the advantages of one or another method of auxiliary ventilation used the success of weaning as the primary indicator. In our study, we focused on the main respiratory indicators and the adequacy of ventilation when using auxiliary modes, as well as metabolic costs. In our study, we noted a decrease in the number of days spent by patients in IUC when using the iSV mode compared with the use of the PSV mode. We have determined a significant reduction in the estimated energy demand when using the adaptive ventilation mode compared to the pressure support mode, regardless of the PS level, as well as an increase in VO₂ and VCO₂. **Conclusion.** Thus, the iSV mode is believed to be more physiological than the PSV as it not only makes less demands on the respiratory system but it also allows to stabilize a patient's fluid balance during recovery after his/her critical condition.

Keywords. Artificial lung ventilation, ventilator weaning process, assisted respiration modes, safety.

For citation: Safety of adaptive ventilation modes ISV and PSV when weaning patients from a respirator / G. V Sobetova., R. A. Glavatskikh, N. S. Davydova, I. N. Leyderman // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 14-20. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-14-20>.

ВВЕДЕНИЕ

Адаптация к спонтанному дыханию после продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) процесс многокомпонентный и продолжительный [1–3]. Более чем у 20-30% респондентов ИВЛ не может быть прекращена одномоментно [2], а свыше 40% времени, затраченного на ИВЛ приходится на отлучение пациента от респиратора [1, 2]. Следует отметить, что продление ИВЛ за пределы необходимого срока приводит не только к материальным тратам, связанным с уходом за этой категорией больных, но и формирует ряд интеркуррентных заболеваний, что увеличивает процент летальности. К таковым относят: вентилятор ассоциированную инфекцию дыхательных путей, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и тромбоэмболические осложнения [4]. Данные литературы свидетельствуют, что исследование респираторного паттер-

на, различные расчетные индексы практической значимости не имеют, и доказать достоверность респираторных показателей, отражающих готовность пациента к отлучению от респиратора, не удается [2, 5–7]. Попытки применения неинвазивной вентиляции как этапа адаптации к спонтанной вентиляции оказались безуспешными [7–10]. Сравнение методов вспомогательной вентиляции IMV, PSV и спонтанной вентиляции через T-образный коннектор носит противоречивый характер [11–16]. Использование режимов вентиляции PAV предотвращает чрезмерное растяжение ткани легких, улучшают нейромеханическое взаимодействие, восстанавливают вариабельность модели дыхания и уменьшают асинхронность пациента и аппарата ИВЛ по сравнению с PSV, но необходимы дальнейшие исследования для оценки возможных клинических и/или экономических преимуществ применения PAV у пациентов для отлучения от

длительной ИВЛ [17]. Исследования с целью определения наиболее безопасных режимов вспомогательной вентиляции ведутся до настоящего времени. Применение режима интеллектуальной адаптивной вентиляции iSV, реализованном в отечественном аппарате ИВЛ ZISLINE MV200 K 1.19 («Triton» Екатеринбург) и обеспечивающим целевой объем минутной вентиляции независимо от спонтанной дыхательной активности пациента с регуляцией уровня давления поддержки после каждого дыхательного цикла (аналог PAV в аппаратах иностранного производства), может быть наиболее перспективным, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования — оценить безопасность режимов применения вспомогательной вентиляции PSV или iSV в период адаптации пациента ОРИТ к спонтанному дыханию после длительной ИВЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета и выполнено на клинической базе ФГБОУ ВО УГМУ в отделении анестезиологии реанимации ЦГКБ № 1 Октябрьского района г. Екатеринбурга в период с 2016 по 2018 г. Методом сплошной выборки нами обследовано 46 пациентов. Средний возраст составил 65,5±12,6 лет. Пациенты находились на лечении в РАО на продленной искусственной вентиляции

легких. Средняя продолжительность искусственной вентиляции легких составила 8 ± 2,2 суток.

Критерии включения в исследование:

1. Критическое состояние пациента.
2. ИВЛ более 72 часов.
3. Возраст 18–81 года.

Критерии исключения:

1. Пациенты в терминальном состоянии.
2. Пациенты с декомпенсированным иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция).
3. Пациенты с декомпенсированным онкологическим заболеванием.
4. Пациенты с хронической патологией системы дыхания, требующие постоянной респираторной поддержки.
5. Пациенты с терминальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
6. Пациенты, находящиеся на постоянной почечной заместительной терапии.
7. Пациенты с «высокими» тонко-кишечными свищами.
8. Пациенты с невозможностью продуктивного контакта.

Пациентов рандомизировали на 2 группы в зависимости от метода вспомогательной вентиляции для адаптации к спонтанному дыханию: 1 группа (n = 25) пациенты, у которых с целью адаптации к спонтанному дыханию использовали режим с поддержкой давлением (PSV); во 2 группе (n = 21) с целью адаптации к спонтанному дыханию использовали режим с поддержкой давлением (iSV). Нозологическая структура пациентов и сопутствующая патология представлены в табл. 1.

Таблица 1

Преморбидный фон пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ

Нозология	Код МКБ	Количество	
		Режим PSV (n = 25)	Режим iSV (n = 21)
Артериальная гипертензия II-III стадии.	I 10	21	12
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. ГБ III стадии. Неконтролируемая АГ. ХСН IIА.	I11.0	2	3
ИБС. Аритмический вариант. Фибрилляция предсердий. Постоянная форма.	I48.2	4	3
ИБС. Аритмический вариант. Фибрилляция предсердий. Пароксизмальная форма.	I48.0	6	0
Последствия перенесенного ОНМК	I 64	2	2
Хронический обструктивный бронхит. Вне обострения. ДН 0.	J44.8	6	3
ХОБЛ. Бронхиальная астма. Экзогенная. Легкое течение. Контролируемое течение. ДН 0.	J45.0	2	0
Психоорганическое заболевание сосудистого генеза	F01	0	2
Сахарный диабет II типа. Компенсация.	E11	4	5
Ожирение. Степень 2.	E66	2	7
Состояние после АМКШ по поводу атеросклероза коронарных артерий	Z95.5	0	2

Респираторный статус оценивали монитором аппарата Puritan Bennett 840 или ZISLINE MV200 K 1.19 — ДО не менее 5 мл/кг, ЧД не более 30 в минуту, РЕЕР не более 8 см вод. ст., FiO₂ не более 0,4. Индекс поверхностного дыхания достаточным принимали менее 100. Показатели гемодинамики и адекватности вентиляции контролировали прикроватным монитором Vismo PVM-2701 (Nihon Kohden, Япония): частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), сатурацию (SpO₂), концентрацию углекислого газа (etCO₂) в контуре ИВЛ (референтные значения SpO₂ больше

90% и etCO₂ 36–40 мм рт. ст.). Мониторинг состояния рН-отно-основного состояния (КОС) (уровень pH, pCO₂, pO₂) проводили аппаратом RAPIDL ab® 348 (Siemens, Германия) каждые 6 часов.

Состояние пациентов оценивали по следующим оценочным шкалам: шкала APACHE II — общее состояние; шкале SOFA — степень органной дисфункции; шкала Глазго, шкала седации-возбуждения Ричмонда RASS — уровень нарушения сознания; шкала Мюррея — оценка тяжести легочного повреждения. Сравнительный анализ представлен в табл. 2.

Таблица 2

Оценка тяжести состояния пациентов
в 1 сут. поступления в ОРИТ

Параметры, шкалы	iSV	PSV	p
Возраст, л (M±SD)	60 (55,02; 64,98)	64,32 (58,61; 70,03)	0,098
Мужчины : женщины	13:8	13:12	
APACHE-II, 1 сут., 6 Ме (95%CI)	16,57 (14,68; 18,46)	16,08 (14,91,82; 17,25)	0,706
SOFA, 1 сут., 6 Ме (95%CI)	3,78 (2,71; 4,85)	5,60 (4,18; 7,02)	0,143
Глазго, 1 сут., 6 Ме (95%CI)	14,22 (13,71; 14,73)	13,40 (11,98; 14,82)	0,100
Мюррея, 1 сут., 6 Ме (95%CI)	0,36 (-0,59; 0,78)	0,10 (-0,18; 0,38)	0,167
RASS, 1 сут., 6 Ме (95%CI)	-1,78 (-2,70; -0,85)	-1,60 (-4,46; 1,26)	0,715

Примечание: p < 0,05. Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основной и сопутствующей патологии. Пациентам из обеих групп было показано протезирование дыхательной функции до стабилизации основного заболевания. Перевод на ИВЛ осуществлялся по общим показаниям. ИВЛ проводилась в условиях продленной седации в режиме A/C аппаратом Puritan Bennett-840. Параметры вентиляции подбирались автоматически после введения идеальной массы тела (ИМТ). Идеальная масса тела рассчитывалась по методу Devine:

мужчины: ИМТ=50 + 2,3*(0,394*рост (см) — 60)

женщины: ИМТ=45,5 + 2,3*(0,394*рост (см) — 60)

Отлучение от респиратора начиналось после стабилизации состояния пациента по основной патологии.

Безопасность проведения ИВЛ оценивали по следующим критериям:

1. Динамика уровня артериального CO₂
2. Динамика насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом
3. Изменение величины поддержки давлением
4. Динамика показателя потребления кислорода и энергии
5. Суточный гидробаланс

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25. Для показателей возраст и продолжительность ИВЛ были рассчитаны средние значения и стандартное отклонение (M±SD), для остальных показателей — медиана (Me), 95% доверительный интервал (95%CI). Далее при помощи критерия Колмогорова–Смирнова было определено, что распределение данных не подчиняется закону нормального распределения, поэтому для оценки значимости различий между двумя группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, позволяющий сравнить средние ранги показателей двух независимых выборок. Различия считались статически значимыми при p < 0,05. Для сопоставления двух выборок по количественному признаку, наблюдаемому в разные моменты времени в одной группе объектов исследования, использовался ранговый критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе исходного состояния, стратификации по шкалам APACHE II, SOFA, Глазго, RASS и Мюррея в течение всего времени нахождения на ИВЛ не отмечено различий между пациентами в группах. Следовательно, при одинаковой тяжести состояния на респираторные показатели в исследовании могли повлиять либо режим вентиляции, либо характер основной патологии. Динамика респираторных показателей и показателей газов крови представлена в табл. 3.

Анализ представленных данных свидетельствует, что при проведении ИВЛ в режиме iSV стабилизация pCO₂ происходит к 5 сут. (p = 0,023), тогда как в условиях режима PSV лишь на 10 сут, что выражается в статистически значимой гипокапнии и необходимости повышения поддержки давлением спонтанных вдохов в режиме PSV на 3–5 сут. (p=0,002) отлучения от ИВЛ и объясняется некоторым напряжением

респираторной мускулатуры. Изменения соответствуют срокам перевода пациентов с перемежающейся вентиляции на вспомогательные режимы. Уровень гипокапнии не является критичным, а поддержка давлением умеренная, что подтверждает готовность пациента к переводу на поддерживающие режимы и отражает эффективность этих режимов. Для остальных параметров, таких как уровень ПДКВ, дыхательный объем, частота дыханий, минутная вентиляция, достоверных различий не выявили. Применение обоих режимов вспомогательной вентиляции привело к эффективной и безопасной респираторной поддержке. Выявить корреляцию между длительностью отлучения от ИВЛ и состоянием, приведшим к развитию дыхательной недостаточности, не удалось.

Также оценили метаболические показатели на фоне применения режимов вентиляции iSV или PSV с целью отлучения от аппарата ИВЛ (табл. 4).

При сравнительной оценке метаболических показателей выявлена более высокая расчетная потребность в энергии в режиме PSV, достоверно отличающаяся на 3 и 7 сут. (p = 0,002), что подтверждает более активную дыхательную нагрузку в этот период в режиме PSV. Положительный гидробаланс при проведении вентиляции в режиме PSV на протяжении всего периода наблюдения можно объяснить более высоким положительным давлением в грудной клетке и, соответственно, некоторой задержкой жидкости. При использовании режима iSV с 3 по 5 сут. (p = 0,036) у пациентов выявлен отрицательный гидробаланс, что обусловлено перераспределением водных секторов и удалением излишков жидкости. На 7–10 сут. (p = 0,019) гидробаланс становится незначительно положительным, что подтверждает стабилизацию водно-электролитного обмена. Таким образом, режим iSV представляется более физиологичным, чем режим PSV, так как не только предъявляет меньшие требования к респираторной системе, но и позволяет стабилизировать водный обмен у пациента при восстановлении после критического состояния.

Продолжительность вспомогательной вентиляции не зависела от выбранного режима, вместе с тем отмечена стойкая тенденция к уменьшению времени нахождения пациента в палате реанимации на 1 койко-день при проведении режима iSV (p < 0,062).

Динамика респираторных показателей и показателей газов крови при отлучении от ИВЛ при использовании различных режимов ИВЛ

Параметры	iSV, Me (95%CI)	PSV, Me (95%CI)	p
pCO ₂ , мм рт. ст.			
1 сутки	34,24 (26,67; 41,82)	33,58 (17,87; 49,29)	0,501
3 сутки	36,76 (33,90; 39,62)	33,36 (30,44; 36,28)	0,168
5 сутки	36,69 (33,58; 39,81)*	32,84 (30,22; 35,45)	0,023*
7 сутки	36,91 (35,21; 38,61)	35,05 (31,78; 38,33)	0,219
10 сутки	37,67 (35,87; 39,46)	36,00 (-14,82; 86,82)	0,118
SpO ₂ арт, %			
1 сутки	93,11 (90,00; 96,22)	95,80 (94,18; 97,42)	0,471
3 сутки	95,42 (93,89; 96,95)	96,58 (95,73; 97,44)	0,282
5 сутки	97,12 (96,18; 98,06)	97,69 (97,02; 98,35)	0,892
7 сутки	98,33 (97,67; 99,00)	98,27 (97,67; 99,00)	0,697
10 сутки	98,67 (97,23; 100,10)	96,00 (70,59; 121,41)	0,018*
PS, мм рт. ст.			
1 сутки	15,22 (14,3; 16,15)	14,80 (12,41; 17,19)	0,635
3 сутки	14,00 (13,21; 14,79)	15,13 (14,61; 15,64)	0,049*
5 сутки	13,59 (12,82; 14,36)	14,81 (13,87; 15,75)	0,002*
7 сутки	12,56 (11,53; 13,58)	13,18 (12,52; 13,84)	0,181
10 сутки	12,67 (11,23; 14,10)	15,00 (2,29; 27,71)	0,200

Примечание: p < 0,05. Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала.

Динамика метаболических показателей при отлучении от ИВЛ с использованием различных режимов ИВЛ

Параметры	iSV, Me (95%CI)	PSV, Me (95%CI)	P
REE			
1 сутки	1820,00 (1528,21; 2111,79)	1955,00 (1300,44; 2609,56)	0,956
3 сутки	1751,57 (1647,29; 1855,85)	1958,92 (1737,90; 2179,94)	0,256
5 сутки	1718,57 (1624,47; 181267)	2100,52 (1858,29; 2342,75)	0,002*
7 сутки	1703,00 (1620,26; 1785,74)	1902,22 (1785,59; 2018,85)	0,085
10 сутки	1850,00 (1590,65; 2109,35)	1915,00 (1766,58; 2063,42)	0,4
VO ₂			
1 сутки	293,44 (224,20; 362,69)	310,00 (194,23; 425,77)	0,213
3 сутки	314,76 (282,17; 347,35)	301,52 (263,12; 339,92)	0,427
5 сутки	337,29 (315,26; 359,31)	314,72 (276,43; 353,01)	0,1
7 сутки	333,40 (309,28; 357,52)	286,89 (249,96; 323,82)	0,019*
10 сутки	417,67 (310,06; 525,27)	260,00 (143,24; 376,76)	0,05*
Гидробаланс, мл			
1 сутки	1044,44 (348,27; 1740,62)	1400,00 (571,71; 2228,29)	0,148
3 сутки	-285,57 (-977,51; 406,37)	405,20 (-236,40; 1046,80)	0,036*
5 сутки	-302,38 (-1190,32; 585,55)	337,60 (8,29; 666,91)	0,433
7 сутки	465,00 (31,81; 898,19)	670,00 (389,09; 950,91)	0,019*
10 сутки	433,33 (-2054,94; 2921,61)	625,00 (-487,91; 1737,91)	0,72

Примечание: p < 0,05. Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследований, связанных с изучением преимуществ того или иного метода вспомогательной вентиляции, использовали в качестве первичного показателя успех отлучения [18]. В нашем исследовании мы ориентировались на основные респираторные показатели и адекватность вентиляции при использовании вспомогательных режимов, а также метаболические затраты. В рандомизированном исследовании 208 пациентов, находившихся на PAV или PSV в течение 48 ч, представлен анализ необходимости возврата в контролируемый режим вентиляции [19]. Авторы сообщают, что при использовании режима PAV требуется значительно меньшее количество изменений настроек и возвратов к контролируемой вентиляции, а также отмечают более постоянный дыхательный объем. Однако, они не акцентируют внимание на количестве койко-дней,

проведенных в PAO. В нашем исследовании мы отметили снижение количества суток, проведенных пациентами в PAO при использовании режима iSV по сравнению с применением режима PSV. Это позволяет говорить об экономической целесообразности применения интеллектуальных режимов у терапевтических пациентов, так как до 37% ресурсов PAO приходится на пациентов, находящихся на ИВЛ [20]. Снижение длительности пребывания в PAO подтверждается большинством исследователей [21–26], в большей степени на фоне применения режима интеллектуальной вентиляции у пациентов PAO смешанной популяции (как хирургического, так и терапевтического профиля). В ряде исследований, посвященных изучению периода отлучения от ИВЛ с использованием режима адаптивной вентиляции или вентиляции с поддержкой давлением пациентов с ХОБЛ, авторы не отмечают статистически значимых различий ни

в респираторных параметрах, ни в длительности ИВЛ или госпитализации в РАО [23, 27]. Elganady et al. (2014) подтвердили данные о преимуществе адаптивного метода вентиляции у этой категории больных [24]. Более того, в некоторых исследованиях наличие кардиологических или неврологических заболеваний в качестве основной патологии явились критерием исключения [27, 28].

Статистически значимое снижение поддержки давлением на фоне применения iSV, отмеченное в нашей работе, не было исследовано или получено ни в одном из проведенных рандомизированных исследований. Вероятно это обусловлено автоматизацией уровня давления на вдохе и сокращением количества манипуляций, проводимых для регулировки и синхронизации аппарата ИВЛ с пациентом [19]. Вместе с тем, в нашем исследовании не учитывалось влияние аутоПДКВ на величину давления в дыхательных путях, хотя данные исследования Beloncle et al. (2016) свидетельствуют о необходимости использования высокой чувствительности триггера и тщательного титрования ПДКВ ввиду того, что при использовании режима iSV неточность оценки усилий пациента может достигать 25% [29].

Особый интерес представляют исследования метаболических параметров при использовании различных режимов вентиляции, поскольку именно они могут служить предикторами успешности отлучения от ИВЛ. Авторы определили существенное снижение расчетной потребности в энергии при использовании адаптивного режима вентиляции по сравнению с режимом поддержки давлением вне зависимости от уровня PS, а также увеличение VO₂ и VCO₂, что подтверждает наши данные о снижении метаболических затрат и цены дыхания пациентов на фоне применения iSV [30, 31].

На момент написания статьи не было найдено релевантных данных о влиянии применения адаптивной вентиляции на баланс жидкости в организме, но полученные предварительные ре-

зультаты предполагают более глубокое изучение данного вопроса.

Интерпретация результатов нашего исследования имеет определенные ограничения, которые следует учитывать. В исследование включена относительно небольшая выборка пациентов с длительной (более 72 ч) ИВЛ из одного центра, преимущественно с терапевтической патологией. Кроме того, механические параметры грудной стенки не принимались во внимание. Также в нашем исследовании не учитывалось влияние аутоПДКВ на величину давления в дыхательных путях. Среди пациентов, включенных в исследование, существенную часть составили пациенты с избыточным весом или ожирением, что также могло влиять на исход отлучения от вентиляции и метаболические затраты, так как у пациентов с ожирением отмечается пониженная податливость легких и грудной клетки, снижение ФОЕ и повышенная работа дыхания по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [32], хотя прямой корреляции между индексом массы тела и длительностью отлучения от ИВЛ не было выявлено [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ режимов вспомогательной вентиляции PSV и iSV при адаптации пациентов к спонтанному дыханию после продленной ИВЛ свидетельствует об эффективности представленных методик. Вместе с тем применение режима iSV вызывает меньшее напряжение дыхательной системы, сохраняет стабильность водно-электролитного баланса при адаптации пациентов к спонтанному дыханию, в более ранние сроки компенсирует гипоканию и позволяет сократить время нахождения пациента в отделении реанимации на один койко-день, что свидетельствует о большей безопасности и экономической целесообразности применения такого режима в сравнении с режимом PSV у пациентов терапевтического профиля.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation | Lellouche F, Mancebo J, Joliet P. [et al.]. // Am J Respir Crit Care Med. 15 октябрь 2006 г.;174(8):894–900.
2. Nickson C. Weaning from Mechanical Ventilation [Интернет]. Life in the Fast Lane LITFL. 2019 [цитируется по 2 октябрь 2021 г.]. Доступно на: <https://litfl.com/weaning-from-mechanical-ventilation/>
3. International practice variation in weaning critically ill adults from invasive mechanical ventilation / Burns K. E. A., Raptis S., Nisenbaum R. [et al.]. // Ann Am Thorac Soc. апрель 2018 г.;15(4):494–502.
4. Tobin M. J. Advances in Mechanical Ventilation. N Engl J Med. 28 июнь 2001 г.;344(26):1986–96.
5. «Методика перевода на самостоятельное дыхание пациентов находящихся на ИВЛ» | Медицина Российской Федерации [Интернет]. [цитируется по 2 октябрь 2021 г.]. Доступно на: https://www.medicinarf.ru/science_and_practice/detail.php?SECTION_ID=377&ELEMENT_ID=3772
6. Прекращение длительной искусственной вентиляции легких. Обзор литературы / Завертайло Л. Л., Ермаков Е. А., Семенькова Г. В., и др. // Журнал «Интенсивная терапия» | Интенсивная терапия, анестезиология, реаниматология, неонатология [Интернет]. [цитируется по 2 октябрь 2021 г.]. Доступно на: <http://icj.ru/journal/number-3-2007/129-prekraschenie-dlitelnoy-iskusstvennoy-ventilyacii-legkih-obzor-literatury.html>
7. A comprehensive protocol for ventilator weaning and extubation: a prospective observational study / Nitta K, Okamoto K, Imamura H, [et al.] // J Intensive Care. 6 ноябрь 2019 г.;7(1):50.
8. El-Khatib M. F., Vou-Khalil P. Clinical review: Liberation from mechanical ventilation. Crit Care. 2008 г.;12(4):221.
9. Protocolised non-invasive compared with invasive weaning from mechanical ventilation for adults in intensive care: the Breathe RCT / Perkins GD, Mistry D, Lall R, [et al.] // Health Technol Assess. 18 сентябрь 2019 г.;23(48):1–114.
10. Sengupta S., Chakravarty C., Rudra A. Evidence-Based Practice of Weaning from Ventilator : A Review [Интернет]. 2018 [цитируется по 2 октябрь 2021 г.]. Доступно на: <https://www.semanticscholar.org/paper/Evidence-Based-Practice-of-Weaning-from-Ventilator-Sengupta-Chakravarty/5be00a2141656a84bd11adf540f7a72c26f3906c>
11. A Pilot Randomized Trial Comparing Weaning From Mechanical Ventilation on Pressure Support Versus Proportional Assist Ventilation / Bosma K. J., Read B. A., Bahrgard Nikoo M. J. [et al.] // Crit Care Med. июнь 2016 г.;44(6):1098–108.
12. Adaptive support ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation with pressure support in weaning patients after orthotopic liver transplantation / Celli P., Privato E., Ianni S. [et al.] // Transplant Proc. сентябрь 2014 г.;46(7):2272–8.
13. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study / Béduneau G. Pham T. Schortgen F. [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. 15 март 2017 г.;195(6):772–83.
14. Hsu H w, Chen Y h, Hsiao H f, [et al.] Comparison of the Metabolic Load in Patient Ventilated with Pressure Support

- Ventilation and Adaptive Support Ventilation Mode with the Same Minute Ventilation. В: A104 Critical care: invasive, non-invasive, conventional, and non-conventional ventilation in acute respiratory failure [Интернет]. American Thoracic Society; 2018 [цитируется по 2 октябрь 2021 г.]. с. A2550–A2550. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Доступно на: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1.MeetingAbstracts.A2550>
15. Comparison of ventilatory modes to facilitate liberation from mechanical ventilation: protocol for a systematic review and network meta-analysis / Lewis K. A. Chaudhuri D. Guyatt G. [et al.] // *BMJ Open*. 5 сентябрь 2019 г.;9(9):e030407.
 16. Comparison of Proportional Assist Ventilation Plus, T-Tube Ventilation, and Pressure Support Ventilation as Spontaneous Breathing Trials for Extubation: A Randomized Study / Teixeira S. N., Osaku E. F., Costa CRL de M. [et al.] // *Respir Care*. ноябрь 2015 г.;60(11):1527–35.
 17. Neurally adjusted ventilatory assist and proportional assist ventilation both improve patient-ventilator interaction / Schmidt M., Kindler F., Cecchini J. [et al.] // *Crit Care*. декабрь 2015 г.;19(1):56.
 18. Proportional assist ventilation versus pressure support ventilation for weaning from mechanical ventilation in adults: a meta-analysis and trial sequential analysis / Ou-Yang L-J, Chen P-H, Jhou H-J. [et al.] // *Crit Care*. 14 сентябрь 2020 г.;24(1):556.
 19. Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support / Xirouchaki N., Kondili E., Vaporidi K. [et al.] // *Intensive Care Med*. ноябрь 2008 г.;34(11):2026–34.
 20. Weaning from mechanical ventilation / Boles J-M, Bion J, Connors A, [et al.] // *Eur Respir J*. 2007 г.;29(5):1033–56.
 21. Bosma K. Is respiratory rate an adequate indicator of respiratory distress during weaning? A comparison of weaning on pressure support vs. proportional assist ventilation. [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2016 апр [цитируется по 14 октябрь 2021 г.]. Report No.: study/NCT01666054. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01666054>
 22. Comparison of proportional assist ventilation plus, t-tube ventilation, and pressure support ventilation as spontaneous breathing trials for extubation: a randomized study / Teixeira SN, Osaku EF, Costa CRL de M, [et al.] // *Respir Care*. 2015 г.;60(11):1527–35.
 23. Salama S, Mohamed-Hussein A. A. R., Gamal W. Proportional assist ventilation (pav+) versus pressure support ventilation (psv) for weaning and patient ventilator interaction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* [Интернет]. 15 сентябрь 2018 г. [цитируется по 16 октябрь 2021 г.];52(suppl 62). Доступно на: https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/OA3295
 24. Elganady A. A., Beshey B. N., Abdelaziz A. A. H. Proportional assist ventilation versus pressure support ventilation in the weaning of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 1 июль 2014 г.;63(3):643–50.
 25. Rohrs E., Reynolds S., Zurba J. A case series of a pav+ weaning protocol in an acute care environment demonstrating an absence of weaning failure. *Intensive Care Med Exp*. 1 октябрь 2015 г.;3(Suppl 1):A1008.
 26. Proportional assist ventilation versus pressure support ventilation in weaning ventilation: a pilot randomised controlled trial / Botha J., Green C., Carney I. [et al.] // *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. март 2018 г.;20(1):33–40.
 27. Adaptive support ventilation for faster weaning in COPD: a randomised controlled trial / Kirakli C., Ozdemir I., Ucar Z. Z. [et al.] // *Eur Respir J*. 2011 г.;38(4):774–80.
 28. Automatic “respirator/weaning” with adaptive support ventilation: the effect on duration of endotracheal intubation and patient management / Petter A. H., Chioleró R. L., Cassina T. [et al.] // *Anesth Analg*. 2003 г.;97(6):1743–50.
 29. Accuracy of delivered airway pressure and work of breathing estimation during proportional assist ventilation: a bench study / Beloncle F., Akoumianaki E., Rittayamai N. [et al.] // *Ann Intensive Care*. 2016 г.;6(1):30.
 30. Comparison of the metabolic load in patient ventilated with pressure support ventilation and adaptive support ventilation mode with the same minute ventilation. В: A104 Critical care: invasive, non-invasive, conventional, and non-conventional ventilation in acute respiratory failure [Интернет] / Hsu H. W., Chen Y. H., Hsiao H. F. [et al.] // American Thoracic Society; 2018 [цитируется по 9 октябрь 2021 г.]. с. A2550–A2550. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Доступно на: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1.MeetingAbstracts.A2550>
 31. Comparisons of metabolic load between adaptive support ventilation and pressure support ventilation in mechanically ventilated icu patients / Chen Y-H., Hsiao H-F., Hsu H-W. [et al.] // *Can Respir J*. 29 январь 2020 г.;2020:e2092879.
 32. Mechanical ventilation in obese ICU patients: from intubation to extubation / De Jong A., Chanques G., Jaber S. // *Crit Care*. 2017 г.;21(1):63.
 33. Srinivasan V., Таммара А., Verceles А. The relationship between obesity and weaning from prolonged mechanical ventilation in survivors of critical illness. *CHEST*. 1 октябрь 2015 г.;148(4):321A.

Сведения об авторах:

Г.В. Собетова — кандидат медицинских наук
 Р.А. Главатских — врач-анестезиолог-реаниматолог
 Н.С. Давыдова — доктор медицинских наук
 И.Н. Лейдерман — доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

G. V. Sobetova — MD
 R. A. Glavatskikh — anesthesiologist-intensivist
 N. S. Davydova — Doctor of Medicine
 I. N. Leyderman — Doctor of Medicine, Professor

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

Статья поступила в редакцию 29.09.2021; одобрена после рецензирования 22.12.2021;
 принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 29.09.2021; approved after reviewing 22.12.2021;
 accepted for publication 27.12.2021.

ОПЫТ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ СОСУДИСТЫМИ ХИРУРГАМИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Сергей Александрович Чернядьев ¹, Валерий Александрович Погосян ²,
Борис Васильевич Фадин ³

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

²⁻³ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

² v.a.pogosyan@gmail.com

Аннотация

Цель работы — проанализировать оказание специализированной медицинской помощи сосудистыми хирургами в период пандемии COVID-19 на примере Свердловской областной клинической больницы № 1. **Материалы и методы.** Был проведен анализ работы сосудистых хирургов «Свердловская областная клиническая больница № 1» в 2020 году. Помимо этого была дана оценка организации мероприятий, направленных на снижение внутрибольничного заражения и распространения новой коронавирусной инфекции. **Результаты.** Количество амбулаторных посещений к сосудистому хирургу в 2020 году снизилось примерно на 10%, а число госпитализаций в отделение сосудистой хирургии уменьшилось более чем на треть по сравнению с предыдущими годами. Зато в 2020 году выросло почти в 2 раза количество консультаций сосудистого хирурга с применением телемедицинских технологий. В подавляющем большинстве случаев больным с аневризмой брюшного отдела аорты было выполнено эндоваскулярное протезирование, что позволило значительно сократить сроки нахождения пациентов в стационаре, в отличие от прооперированных открытым способом, и тем самым минимизировать риски внутрибольничного инфицирования COVID-19. В предоперационную подготовку было включено определение РНК коронавируса (SARS-CoV-2) методом ПЦР. Помимо этого, в день госпитализации должны были обязательно проводиться тщательный сбор эпидемиологического анамнеза и характерных жалоб, термометрия. Также с целью профилактики распространения новой коронавирусной инфекции в приемном покое и отделениях стационара были организованы изоляторы для временного пребывания пациентов с подозрением на COVID-19. **Выводы.** Организационные мероприятия в крупной многопрофильной больнице в период пандемии COVID-19 являются очень важными, позволяют минимизировать риски распространения новой коронавирусной инфекции в стационаре, тем самым обеспечивая непрерывную работу по оказанию плановой и неотложной специализированной медицинской помощи.

Ключевые слова: атеросклероз, сосудистая хирургия, коронавирусная инфекция, COVID-19, пандемия, медицинская помощь.

Для цитирования: Чернядьев, С. А. Опыт оказания специализированной медицинской помощи сосудистыми хирургами в условиях пандемии COVID-19 / С. А. Чернядьев, В. А. Погосян, Б. В. Фадин // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 21-27. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-21-27>.

@ Чернядьев С.А., Погосян В.А., Фадин Б.В.

THE EXPERIENCE OF SPECIALIZED MEDICAL CARE BY VASCULAR SURGEONS IN THE COVID-19 PANDEMICSergej A. Chernyad'yev¹, Valerij A. Pogosian², Boris V. Fadin³¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia²⁻³ Sverdlovsk regional clinical hospital No 1, Ekaterinburg, Russia² v.a.pogosyan@gmail.com**Abstract**

Introduction. The aim of the study was to analyze the provision of specialized medical care by vascular surgeons during the COVID-19 pandemic on the example of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the activities of vascular surgeons of Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 in 2020 was conducted. In addition, an assessment was given of the organization of measures aimed at reducing nosocomial infection and the spread of a new coronavirus infection. **Results.** The number of outpatient visits to a vascular surgeon in 2020 decreased by about 10%, and the number of hospitalizations to the vascular surgery department decreased by more than a third compared to previous years. But in 2020, the number of consultations of a vascular surgeon with the use of telemedicine technologies increased almost 2 times. In the vast majority of cases, patients with abdominal aortic aneurysm underwent endovascular prosthetics, which significantly reduced the time spent in the hospital and minimized the risks of nosocomial infection with COVID-19. The preoperative preparation included: computed tomography of the lungs and determination of coronavirus RNA (SARS-CoV-2) by PCR. In addition, on the day of hospitalization, it was mandatory to conduct thorough collection of an epidemiological history and characteristic complaints, thermometry. Also, in order to prevent the spread of a new coronavirus infection, isolators for temporary stay of patients with suspected COVID-19 were organized in the emergency room and hospital departments. **Conclusions.** All organizational measures at the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 have made it possible to minimize the risk of nosocomial infection and the spread of COVID-19, thereby ensuring continuous work on the provision of planned and emergency specialized medical care.

Keywords: atherosclerosis, vascular surgery, coronavirus infection, COVID-19, pandemic, medical care.

For citation:

Chernyad'yev, S. A. The Experience of Specialized Medical Care by Vascular Surgeons in the COVID-19 Pandemic / S. A. Chernyad'yev, V. A. Pogosian, B. V. Fadin // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 21-27. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-21-27>.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смерти во всем мире, затрагивающей до 10% трудоспособного населения. Ежегодная смертность от болезней системы кровообращения в России превышает 1 миллион человек. Во всем мире отмечается рост сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых основное место принадлежит облитерирующим заболеваниям артерий различной локализации, в частности атеросклерозу [1, 2, 3, 4]. Атеросклероз — это полиэтиологическое состояние, которое прогрессирует с возрастом, снижает качество и продолжительность жизни [5, 6, 7]. Системный характер атеросклероза со временем приводит к прогрессированию и поражению сегментов артериального русла на различных уровнях в нескольких сосудистых бассейнах [8]. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) — это общемировое заболевание, которое оказывает значительное влияние на здравоохранение и имеет высокую экономическую нагрузку [9]. ХОЗАНК увеличивают риск ампутаций конечностей, являются независимым предиктором сердечно-сосудистых и цереброваскулярных ишемических событий, увеличивая риск их развития в несколько раз [10, 11, 12]. Аневризма брюшной аорты — это грозное заболевание, которое встречается у 6-7% людей стар-

ше 60 лет, требует динамического наблюдения и, в большинстве случаев, оперативного лечения, а также имеет высокую летальность из-за ее разрыва, даже своевременно диагностированного. Наряду с инфарктами миокарда, аневризмами аорты, критическими поражениями периферических артерий, приводящих к ампутациям конечностей, ишемический инсульт является одной из ведущих причин смерти и наиболее распространенной причиной инвалидизации. Одной из основных причин, приводящих к инсульту, является значимое сужение (стеноз) сонных артерий [13]. Для снижения риска как первичных, так и повторных ишемических инсультов применяется хирургическое лечение: каротидная эндартерэктомия или стентирование сонных артерий у пациентов с симптомными и бессимптомными стенозами сонных артерий.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — это острая респираторная вирусная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, которая поставила перед мировым сообществом множество задач в различных отраслях [14]. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) [15]. COVID-19 может приводить к различным осложнениям, в частности к образованию венозных и артериальных тромбозов в различных бассейнах. У людей с сердечно-со-

судистой патологией, сахарным диабетом и другими сопутствующими заболеваниями, а также у пожилых пациентов, риск тяжелого течения коронавирусной инфекции выше [16].

После 11 марта 2020 года в лечебных учреждениях всего мира стали происходить различные изменения, оптимизирующие деятельность амбулаторно-поликлинических служб и стационаров в период пандемии. В связи с перепрофилированием многих стационаров в COVID-госпитали большая часть плановых оперативных вмешательств была приостановлена, кроме операций у пациентов с онкологической патологией. При этом хирургическая активность оставшихся вне «красной зоны» больниц из-за смены маршрутизации возросла. При этом хирурги в стационарах столкнулись с необходимостью проведения оперативных вмешательств как у больных без подозрения на коронавирусную инфекцию, но уже в условиях пандемии, так и у пациентов с возможным и подтвержденным инфицированием COVID-19 [17]. Из-за невозможности выполнения большинства плановых хирургических вмешательств и переноса их на неопределенный срок важным моментом явилось еще большее взаимодействие врача и пациента на амбулаторном этапе, как с целью назначения и коррекции медикаментозной терапии, так и психологической поддержки.

Цель исследования — проанализировать организацию и оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи и специализированной стационарной помощи сосудистыми хирургами в период пандемии COVID-19 на примере ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования были проанализированы данные о работе сосудистых хирургов консультативно-диагностической поликлиники (КДП) и отделения сосудистой хирургии стационара ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (ГАУЗ СО «СОКБ № 1») в 2020 году в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Анализ результатов работы в КДП включал данные по количеству и структуре обращаемости пациентов на консультацию сосудистого хирурга за последние 5 лет. Специализированная первичная медико-санитарная помощь по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» в КДП оказывается 3 врачами, которые принимают пациентов с различной сосудистой патологией. За 2020 год на консультативный прием сосудистого хирурга в консультативно-диагностическую поликлинику ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» обратилось 10767 пациентов с различной патологией магистральных и периферических сосудов. Отделение сосудистой хирургии располагает 35 койками, расположенными в 10 палатах. В отделении проводится полный комплекс диагностических исследований сердечно-сосудистой системы на адекватном современном требованиям уровне. Хирурги отделения кроме профильной работы обеспечивают основные хирургические этапы в технологии пересадки внутренних органов (операции на мультиорганном доноре по изъятию внутренних органов, реваскуляризация печеночного трансплантата и пересадка почки), а также выполняют все виды сосудистых доступов для больных, находящихся на программном гемодиализе. Анализируемые показатели работы

отделения сосудистой хирургии включали данные о количестве госпитализаций, хирургических вмешательств и их структуре. Также оценивалась работа койки в период пандемии в сравнении с предыдущими годами. Помимо этого, была дана оценка организации мероприятий, направленных на снижение внутрибольничного заражения и распространения новой коронавирусной инфекции.

Обработка полученных данных проводилась путем расчета относительных величин. Результаты исследования анализировались с использованием программного обеспечения Excel (Microsoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество консультаций сосудистого хирурга в КДП «СОКБ № 1» в 2020 году было проведено примерно на 10% меньше по сравнению с предыдущими годами. Среди больных, проконсультированных сосудистым хирургом в 2020 году, более трети были в возрасте от 61 до 70 лет ($39,7 \pm 0,5\%$), на втором месте — от 51 до 60 лет ($22 \pm 0,4\%$), в возрастной группе старше 70 лет находились $20,4 \pm 0,4\%$ пациентов, от 41 до 50 лет — $9,4 \pm 0,3\%$, от 31 до 40 лет — $5,8 \pm 0,2\%$, от 18 до 30 лет — $2,8 \pm 0,2\%$. По социальному статусу распределение произошло следующим образом: превалировала группа пенсионеров — $66,3 \pm 0,5\%$, лица трудоспособного возраста составили $33,7 \pm 0,5\%$.

В структуре посещений по территориям Свердловской области подавляющее большинство ($80,3 \pm 0,4\%$) было городскими жителями, из них в Екатеринбурге проживало $8,7 \pm 0,3\%$ пациентов, а доля жителей сельской местности составила менее пятой части ($19,7 \pm 0,4\%$) от общего числа проконсультированных (рис. 1). В сравнении с предыдущими годами в 2020 году произошло уменьшение числа консультаций сельским жителям в 1,5 раза.

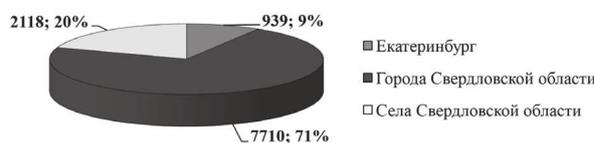


Рис. 1. Структура посещений по территориям Свердловской области в 2020 г.

По характеру заболеваний большинство обращений ($82,5 \pm 0,4\%$) выполнено по поводу патологии аорты, периферических артерий и вен нижних конечностей, что в среднем на 15% больше чем в прошлые годы, хотя соотношение артериальной и венозной патологии осталось прежним. Количество консультаций, проведенных пациентам с заболеваниями сосудов брахио-цефальной зоны, осталось сопоставимым с предыдущими годами ($15,6 \pm 0,4\%$) (рис. 2).

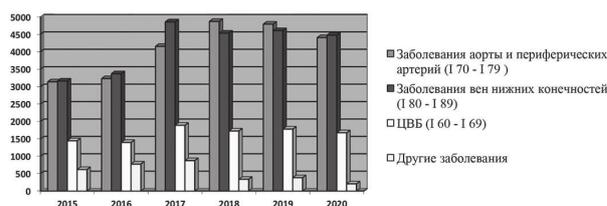


Рис. 2. Структура обращаемости пациентов по нозологиям в КДП «СОКБ № 1»

За проанализированный период в структуре посещаемости сердечно-сосудистого хирурга подавляющее большинство пациентов ($75,5 \pm 0,4\%$) обращались на первичную консультацию. $24,5 \pm 0,4\%$ приходилось на повторных больных, что в среднем на 5% больше, чем за прошлые годы. Хотя и наблюдается снижение общего числа консультаций в 2020 году количество пациентов с патологией аорты, периферических артерий и вен нижних конечностей осталось на прежнем уровне, а процент повторных явок вырос.

На рисунке 3 представлена структура обращаемости на телемедицинские консультации сердечно-сосудистого хирурга за 2015-2020 года. Наблюдается ежегодный рост числа посещений. Хотя и в 2020 году количество консультаций сосудистого хирурга с применением телемедицинских технологий выросло почти в 2 раза, но в структуре общей обращаемости на телеконсультации ко всем специалистам остается низким (чуть более $1,2 \pm 0,1\%$ от общего числа телеконсультаций за 2020 год), (рис. 4).

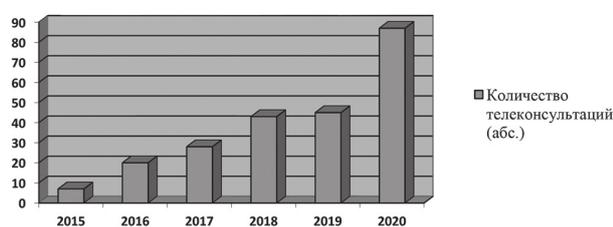


Рис. 3. Структура обращаемости пациентов на телеконсультации сердечно-сосудистого хирурга КДП «СОКБ № 1» с 2015 по 2020 гг.

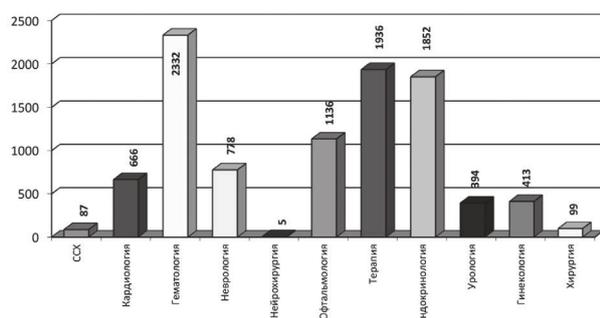


Рис. 4. Структура обращаемости пациентов на телеконсультации ко всем специалистам в КДП «СОКБ № 1» за 2020 г.

В консультативно-диагностической поликлинике «СОКБ № 1» в стандартный список лабораторных и инструментальных исследований, необходимых для плановой госпитализации, было включено определение РНК коронавируса (SARS-CoV-2) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР (за 3-5 дней до планируемой госпитализации). Также в день госпитализации должны были обязательно проводиться: тщательный сбор эпидемиологического анамнеза и характерных жалоб, термометрия.

В отделении сосудистой хирургии (ОСХ) ГАУЗ СО «СОКБ № 1» в 2020 году было пролечено 796 пациентов. Это примерно на треть меньше, чем за предыдущие три года (рис. 5), что напрямую связано с ограничительными мерами по плановой госпитализации в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

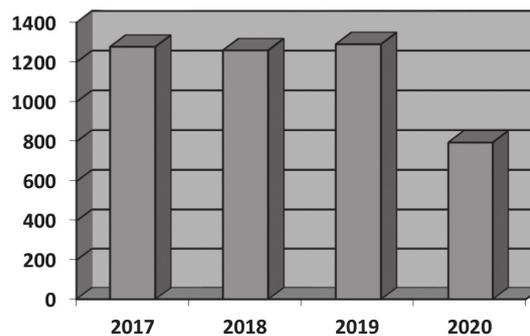


Рис. 5. Количество пациентов, пролеченных в отделении сосудистой хирургии ГАУЗ СО «СОКБ № 1» с 2017 по 2020 гг.

В 2020 году койка работала 192 дня, средние сроки лечения составили 8,4 дня. При этом оборот койки составил 23, а занятость коек 18. Ниже представлены данные работы отделения сосудистой хирургии в период пандемии новой коронавирусной инфекции в сравнении с предыдущими годами (табл.).

Таблица
Сравнительные показатели работы отделения сосудистой хирургии с 2017 по 2020 гг.

Основные показатели	2017	2018	2019	2020
Штатные койки	35	35	35	35
Фактически функционировало коек	31	31	32	18
Работа койки	325	321	337	192
Средние сроки стационарного лечения (плановые)	9,8	9,3	9,0	9,0
Средние сроки стационарного лечения (фактические)	8,9	8,9	9,1	8,4
Дооперационный койко-день	3,1	3,2	3,3	3,2
Летальность по отделению	1,0%	1,1%	0,7%	1,8%
Летальность послеоперационная	1,1%	1,0%	0,5%	1,4%
Хирургическая активность	89,1%	92,8%	90,7%	86,8%
Послеоперационные осложнения	3,8%	3,8%	3,8%	1,7%
Экстренные больные	9,6%	9,4%	13,5%	25,5%
Больные из г. Екатеринбург	18,5%	16,0%	16,0%	25,5%
Госпитализация через КДП	55,7%	64,0%	49,3%	72,1%

Пандемия новой коронавирусной инфекции внесла свои коррективы в работу отделения сосудистой хирургии ГАУЗ СО «СОКБ № 1»: наблюдаются сниженные показатели работы и занятости коек в 2020 году. В связи с ограниченной плановой госпитализацией, а также ввиду временного перепрофилирования отделения сосудистой хирургии ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40» («ГКБ № 40») в отделение для лечения пациентов с COVID-19 отмечается увеличение числа поступивших в ОСХ «СОКБ № 1» более тяжелых и экстренных пациентов в 2-2,5 раза в сравнении с пре-

дыдущими годами (до 25,5%). Все это сказалось на повышении послеоперационной летальности (до 1,4%) и общей летальности по отделению (до 1,8%).

В 2020 году в отделении сосудистой хирургии ГАУЗ СО «СОКБ № 1» прооперировано 660 пациентов, у которых выполнено 372 открытых операции и 288 операций с применением эндоваскулярных методик. Это более чем на 30% меньше в сравнении с предыдущими годами, что также связано с некоторыми ограничительными мерами ввиду пандемии НКВИ.

В структуре открытых хирургических операций в 2020 году преобладали сосудистые доступы для гемодиализа и аортальные реконструкции. Операции в аорто-подвздошной области включали: аорто-бедренное шунтирование (n=31), торако-фemorальное шунтирование при высоких окклюзиях аорты (n=4), операции при аневризмах брюшного отдела аорты (n=69). Стоит отметить, что из общего числа операций по поводу аневризм брюшного отдела аорты только 9 были выполнены из торакофренолюмботомического доступа, а подавляющему большинству (n=60) было выполнено эндоваскулярное протезирование аорты графт-стентами. Среди всех артериальных реконструкций в инфраингвинальной зоне большая часть выполнена с применением эндоваскулярных методик (открытых реконструкций — 33, эндоваскулярных — около 180).

В 2020 году в отделении сосудистой хирургии проведено 58 операций на экстракраниальных артериях, что значительно меньше, чем в предыдущие годы. Основным видом артериальной реконструкции была каротидная эверсионная эндартерэктомия. У 87,3% пациентов операция носила характер первичной профилактики — это большие со значимыми асимптомными каротидными стенозами и преходящими нарушениями мозгового кровообращения, а 12,7% — вторичной профилактики острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

За рассматриваемый период в отделении сосудистой хирургии в связи с возросшим потоком экстренных пациентов увеличилось количество поступающих больных с тромбозами артерий конечностей, потребовавшее выполнения тромбэктомий. Также выросло число обращений с тромбозами поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, тромбозами легочной артерии.

За 2020 год в отделении сосудистой хирургии ГАУЗ СО «СОКБ № 1» был лабораторно подтвержден 21 случай новой коронавирусной инфекции. Подавляющее большинство (76%) пациентов с выявленным COVID-19 было зарегистрировано в декабре 2020 года.

ОБСУЖДЕНИЕ

Введение карантинных мероприятий после объявления 11 марта 2020 года о пандемии новой коронавирусной инфекции привело к изменению в работе «СОКБ № 1», что в свою очередь отразилось на уменьшении количества обращений пациентов в КДП на прием сосудистого хирурга в 2020 году по сравнению с предыдущими годами. Снижение числа консультаций больных из сельской местности в период пандемии может быть связано с нежеланием части пациентов покидать свои населенные пункты, тем самым, исключая риск инфицирования и распространения COVID-19. Этому

всему также могло способствовать распространение средствами массовой информации новости о том, что вирус легко распространяется среди пациентов и медицинских работников в лечебных учреждениях из-за нехватки средств индивидуальной защиты [18].

На фоне снижения общего числа консультаций сосудистого хирурга КДП в 2020 году увеличился процент повторных явок. Это могло быть обусловлено временной частичной отменой плановых оперативных вмешательств, а проведение повторных приемов было направлено на динамическое наблюдение и коррекцию терапии. Некоторые авторы считают, что значительное снижение общего числа специализированной медицинской помощи связано с сокращением плановых случаев госпитализаций, чему могло способствовать увеличение консервативного лечения, а также страх пациентов перед посещением больниц, рассматриваемый как риск заражения [19].

С целью повышения доступности и качества первичной специализированной медико-санитарной помощи в ГАУЗ СО «СОКБ № 1» проводятся телемедицинские консультации. Порядок оказания врачебных консультаций с использованием телемедицины в рамках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области изложен в приказе Министерства здравоохранения Свердловской области № 141-п от 11.02.2015 года. Активное применение телемедицинских технологий является важным аспектом в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, позволяющим уменьшить число явок больных, как до операции, так и после, и снижающим риск возможного инфицирования и распространения COVID-19 [20, 21].

Важным моментом в профилактике заражения и распространения новой коронавирусной инфекции является тщательное предоперационное обследование на амбулаторном этапе [22]. Выполнение всех необходимых требований (определение РНК коронавируса в мазках, термометрия, тщательный сбор жалоб и эпидемиологического анамнеза) перед плановой госпитализацией в отделение сосудистой хирургии позволило выявлять больных с имеющейся НКВИ и проводить отбор контактных пациентов, тем самым препятствуя распространению COVID-19 в стационаре.

Снижение в 2020 году количества пролеченных больных в отделении сосудистой хирургии ГАУЗ СО «СОКБ № 1» на треть в сравнении с предыдущими годами напрямую связано с ограничительными мерами по плановой госпитализации в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Проведенные международные исследования показали, что количество плановых операций сокращалось во всем мире более чем на 70% по мере прогрессирования пандемии новой коронавирусной инфекции [23].

Пандемия SARS-CoV-2 последовательно меняла медицинскую практику во всех специальностях, независимо от их вклада в борьбу с самой болезнью [23]. Так и в работе всех подразделений ГАУЗ СО «СОКБ № 1» происходили изменения. В 2020 году в отделении сосудистой хирургии «СОКБ № 1» более половины пациентов прооперировано с применением эндоваскулярных методик. Одна из наиболее тяжелых патологий в сосудистой хирургии — аневризма брюшного отдела аорты, операции при которой выполняются как открытым

способом, так и с применением рентгенэндоваскулярных техник. В «СОКБ № 1» в 2020 году подавляющему большинству пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты было выполнено эндоваскулярное протезирование графт-стентами. Эндопротезирование брюшной аорты проводится под спинальной анестезией из небольших доступов в паховой области, ввиду чего исключается пребывание больных в реанимационном отделении. Это позволяет значительно сократить сроки нахождения пациентов в стационаре и минимизировать риски внутрибольничного инфицирования COVID-19, что является очень важным в нынешних реалиях.

Таким образом, в условиях пандемии COVID-19 на первый план должны выходить операции без проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для снижения риска заражения и распространения НКВИ и возникновения вентилятор-ассоциированных пневмоний [24].

В 2020 году в отделении сосудистой хирургии на фоне увеличения числа экстренных пациентов возросло число обращений с тромбозами поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, артерий различной локализации, а также тромбозами легочной артерии. Тромбоземболические осложнения регистрировались в ряде случаев у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [25, 26]. Было замечено, что COVID-19 ассоциируется с повышенным уровнем Д-димера и коагулопатией у пациентов, что увеличивает риск тромбозов и смерти [27]. Все это привело к пересмотру временных рекомендаций для лечения больных с COVID-19. Таким образом, пациенты без медицинских противопоказаний должны получать антикоагулянтную терапию.

Увеличение более чем в 1,5 раза послеоперационной летальности и почти в 2 раза общей летальности по отделению может быть связано с возросшим потоком экстренных пациентов, а также с исходной тяжестью поступающих плановых больных, у которых из-за введенных карантинных мероприятий переносились сроки госпитализации. Francesco D'Urbano и соавторы в своей работе указывают, что высокий уровень осложнений после операции в период пандемии мог быть связан с тем, что пациенты с хирургической патологией обращались за медицинской помощью слишком поздно [18].

После объявления о пандемии COVID-19 и введения карантинных мероприятий в ГАУЗ СО «СОКБ № 1» на основании внутрибольничного приказа «О мерах по профилактике распространения новой коронавирусной инфекции в медицинской организации» были в приемном покое организованы изоляторы для временного пребывания пациентов с подозрением на COVID-19. Всем экстренно поступающим больным на этапе

приемного покоя выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки для исключения поражения легких, характерного для НКВИ. При выявлении характерных для COVID-19 изменений легочной ткани по типу «матового стекла» по результатам КТ больные перенаправлялись в «ковидные» госпитали соответствующего профиля. При отсутствии патологии органов грудной клетки по данным томографии пациенты госпитализировались в профильные отделения с предварительным взятием мазка из носоглотки для лабораторного (по данным ПЦР) подтверждения отсутствия возбудителя COVID-19. При поступлении экстренного пациента непосредственно в отделение сосудистой хирургии он помещался в изолированную палату до получения результатов ПЦР-тестирования. При получении отрицательного результата больной переводился в общую палату.

В СХО «СОКБ № 1» в 2020 году было лабораторно подтверждено всего чуть более 20 случаев новой коронавирусной инфекции, большинство из которых выявлено в декабре, что объясняется возросшим потоком экстренных пациентов ввиду временного перепрофилирования «ГКБ № 40», в том числе и отделения хирургии сосудов, в «ковидный» госпиталь.

ВЫВОДЫ

1. Введение карантинных мероприятий из-за пандемии COVID-19 сказалось на уменьшении общего количества посещений к сердечно-сосудистому хирургу в КДП ГАУЗ СО «СОКБ № 1», сокращении, а также переносе на более поздние сроки части плановых госпитализаций, что в свою очередь отразилось на утяжелении поступающих плановых больных и увеличении потока экстренных пациентов.

2. В связи с введенными ограничительными мерами по плановой госпитализации в период пандемии НКВИ в отделении сосудистой хирургии ГАУЗ СО «СОКБ № 1» в 2020 году было пролечено 796 пациентов, что примерно на треть меньше, чем за предыдущие годы.

3. В 2020 году количество консультаций сосудистого хирурга с применением телемедицинских технологий выросло почти в 2 раза, но в структуре общей обращаемости на телеконсультации ко всем специалистам остается низким (чуть более 1,2±0,1% от общего числа телемедицинских консультаций за 2020 год).

4. Организационные мероприятия в крупной многопрофильной больнице в период пандемии COVID-19 являются очень важными, позволяют минимизировать риски распространения новой коронавирусной инфекции в стационаре, тем самым обеспечивая непрерывную работу по оказанию плановой и неотложной специализированной медицинской помощи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Инфаркт миокарда, как причина летальности после операции по поводу ишемии нижних конечностей / Баяндин Н. Л., Белов Ю. В., Косенков А. Н. [и др.] // *Анналы Научного Центра хирургии РАМН*. 1996; 36-40.
2. Жмеренецкий К. В., Ловрикова М. А. Атеросклероз: современные представления, принципы диагностики, подходы к лечению дислипидемий // *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2015; 2: 90-97.
3. Консервативная терапия у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Современные представления / Кошкин В. М., Сергеева Н. А., Кузнецов М. Р., Наставшева О. Д. // *Медицинский совет*. 2015; 8: 6-9.
4. Максимова Т. М., Белов В. Б., Лушкина Н. П. Смертность населения и характеристики госпитализации при заболеваниях системы кровообращения. // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013; 5: 7-10.
5. Облитерирующие заболевания брюшной аорты и артерий нижних конечностей: учебное пособие / Волошин В. Н., Жулина Н. И., Мухин А. С., Клецкин А. Э. – Н.Новгород : Издательство Нижегородской гос. медицинской академии. – 2015; 64.

6. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Пшенников А. С. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014; 20 (3(4)): 17—22.
7. Сударев, А. М. Лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; 19(1): 26-31.
8. Sigvant B., Lundin F., Wahlberg E. The Risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016; 51(3): 395-403.
9. Hirsch A. T., Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease // *Lancet*. 2013; 382: 1312-1314.
10. Yang S. L., Zhu L. Y., Han R. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus // *J. Diabetes*. 2017; 9(2): 133-140.
11. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease / Criqui M. H., Langer R. D., Fronck A. [et al.] // *N Engl J Med*. 1992; 326: 381-386.
12. Barochiner J., Aparicio L. S., Waisman G. D. Challenges associated with peripheral arterial disease in women // *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:115-128.
13. Orrapin S., Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6(6): CD001081.
14. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nat Microbiol*. 2020; 5 (4): 536-44.
15. World Health Organization. Novel coronavirus — China. 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/> (date of access June 4, 2020).
16. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses> (date of access June 4, 2020).
17. Федоров А. В., Курганов И. А., Емельянов С. И. Хирургические операции в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Хирургия: научно-практический журнал*. 2020; 9: 92-101.
18. Emergency surgery in COVID-19 outbreak: Has anything changed? Single center experience / D'Urbano F, Fabbri N, Koleva Radica M. [et al.] // *World J Clin Cases*. 2020;8(17):3691-3696. doi:10.12998/wjcc.v8.i17.3691
19. Neurosurgery in times of a pandemic: a survey of neurosurgical services during the COVID-19 outbreak in the Veneto region in Italy / Raneri, F., Rustemi, O., Zambon, G. [et al.] // *Neurosurgical Focus FOC*, 2020 49(6), E9
20. Implications for the use of telehealth in surgical patients during the COVID-19 pandemic / Hakim A. A., Kellish A. S., Atabek U. [et al.] // *The American Journal of Surgery*. 2020; Apr 21: pii: S0002-9610(20)30231-2.
21. Telephonic triage before surgical ward admission and telemedicine during COVID-19 outbreak in Italy. Effective and easy procedures to reduce in-hospital positivity / Tolone S., Gambardella C., Bruscianno L. [et al.] // *International Journal of Surgery*. 2020;78:123-125.
22. Оказание стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронарновирусной инфекции COVID-19 / Малхасян В. А., Касян Г. Р., Ходырева Л. А. [и др.] // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020;(1):4-11.
23. Neurosurgical practice during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic: a worldwide survey / Fontanella M. M., De Maria L., Zanin L. [et al.] // *World Neurosurg*. 2020;139:e818-e826.
24. Urology practice during the COVID-19 pandemic / Ficarra V., Novara G., Abrate A. [et al.] // *Minerva Urol Nefrol*. 2020;72(3):369-375.
25. Acute Thrombosis of an Aortic Prosthetic Graft in a Patient with Severe COVID-19-Related Pneumonia / Giacomelli E., Dorigo W., Fargion A. [et al.] // *Ann Vasc Surg*. 2020;66:8-10.
26. A Case of Coronavirus Disease 2019 With Concomitant Acute Cerebral Infarction and Deep Vein Thrombosis / Zhou B., She J., Wang Y., Ma X. // *Front Neurol*. 2020;11:296.
27. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19 / Lu Y. F., Pan L. Y., Zhang W. W. [et al.] // *Int J Infect Dis*. 2020;100:34-41.

Сведения об авторах:

С.А. Чернядьев — доктор медицинских наук, профессор
 В.А. Погосян — врач — сердечно-сосудистый хирург
 Б.В. Фадин — доктор медицинских наук

Information about the authors

S. A. Chernyad'yev — Doctor of Medicine, Professor
 V. A. Pogosian — cardiovascular surgeon
 B. V. Fadin — Doctor of Medicine

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

Статья поступила в редакцию 12.08.2021; одобрена после рецензирования 07.12.2021; принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 12.08.2021; approved after reviewing 07.12.2021; accepted for publication 27.12.2021.

СЕПАРАЦИОННАЯ ПЛАСТИКА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГРЫЖ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИСтанислав Владимирович Цап¹, Михаил Иосифович Прудков²,
Артем Мансурович Шарипов³, Юрий Владимирович Мансуров⁴¹ ООО Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия^{3,4} ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия¹ svtsap@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1007-3970>² miprudkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>³ sdf.sharipov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5150-619X>⁴ <https://orcid.org/0000-0001-6809-5753>**Аннотация**

Введение. Хирургическое лечение пациентов с большими и гигантскими вентральными грыжами представляет значительные трудности. Возникновение обширного дефекта передней брюшной стенки влечет за собой тяжелые расстройства функционирования внутренних органов и систем из-за отсутствия функции брюшного пресса. Значимый прогресс в оказании помощи пациентам с большими и гигантскими послеоперационными грыжами передней брюшной стенки (БиГПГ ПБС) произошел после предложенной в 2012 году Novitsky Y.W. et al. задней сепарационной пластики брюшной стенки (TAR — transversus abdominis release). **Цель работы** — представить оперативную технологию и результаты хирургического лечения больших и гигантских послеоперационных грыж передней брюшной стенки. **Материалы и методы.** Выполнено 158 TAR (transversus abdominis release) по поводу послеоперационных грыж передней брюшной стенки. Превалировали пациенты с БиГПГ ПБС W3 — 42 (26,8%) и W4 — 113 (71,5%) согласно классификации J.P. Chevrel и A.M. Rath, 1999. Модифицированную заднюю сепарационную пластику выполняли путем разделения всех мышц передней брюшной стенки. Медиальные края внутренних косых мышц фиксировали к сетчатому импланту с целью создания точки прикрепления. При повышении показателей внутрибрюшного давления частично или полностью пересекали поперечную мышцу живота. Пересеченную поперечную мышцу живота с внутренней кривой мышцей также фиксировали к сетчатому импланту. Проведено сравнение двух групп пациентов: I гр. — оперативные вмешательства выполнялись по методике TAR (transversus abdominis release), II гр. — оперативные вмешательства выполнялись по разработанной нами модифицированной технологии. **Результаты.** Основная задача модифицированной пластики ПБС — максимальное сохранение анатомо-функционального состояния поперечной мышцы живота — выполнялась путем отказа от ее пересечения или создания для ее пересеченных частей новых точек фиксации (патент на изобретение № 2715095 от 27.11.2019). Статистически значимых различий по степени осложнений по критериям Clavien — Dindo в I и II группе не отмечается, хотя во второй группе есть осложнение V степени. Наибольшее количество послеоперационных осложнений наблюдается у пациентов с ожирением 2-3 степени. Общая летальность составила 0,6%. **Обсуждение.** Неоспоримым достоинством техники TAR (transversus abdominis release) является возможность значительного увеличения объема брюшной полости и, как следствие, профилактика ИАГ (интраабдоминальной гипертензии) и АКС (абдоминальный компартмент-синдром). Детально оценить недостатки методики на выборках от 30 до 42 пациентов затруднительно, но все же установлено, что этап герниопластики в виде пересечения поперечной мышцы живота определяет последующую дисфункцию мышц брюшного пресса с формированием бочкообразного живота, снижает показатели качества жизни. Предложенная нами оперативная технология является анатомически и функционально обоснованным направлением модификации техники Novitsky Y.W. et al., позволяющей сохранить физиологическое прикрепление поперечной мышцы живота, предотвратив ее атрофию и тем самым снизить число рецидивов и повысить качество жизни пациента. **Заключение.** Модифицированная сепарационная пластика ПБС при больших и гигантских вентральных грыжах имеет преимущества по анатомо-функциональному состоянию мышц ПБС по сравнению с методикой Novitsky Y.W. et al, а значимых различий осложнений по критериям Clavien-Dindo в исследуемых группах не отмечается.

Ключевые слова: большие и гигантские послеоперационные грыжи, функция поперечной мышцы живота, реконструкция передней брюшной стенки.

Для цитирования: Сепарационная пластика в лечении больших и гигантских послеоперационных грыж передней брюшной стенки / С. В. Цап, М. И. Прудков, А. М. Шарипов, Ю. В. Мансуров // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 28-36. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-28-36>.

@ Цап С.В., Прудков М.И., Шарипов А.М., Мансуров Ю.В.

SEPARATION PLASTY IN THE TREATMENT OF LARGE AND GIANT POSTOPERATIVE HERNIAS OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALLStanislav V. Tsap¹, Mihail I. Prudkov², Artjom M. Sharipov³, Jurij V. Mansurov⁴¹ Medical Center «UMMC — Health», Ekaterinburg, Russia² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{3,4} Sverdlovsk Region Clinical Hospital #1, Ekaterinburg, Russia¹ svtzap@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1007-3970>² miprudkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>³ sdf.sharipov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5150-619X>⁴ <https://orcid.org/0000-0001-6809-5753>**Abstract**

Introduction. Surgical treatment of patients with large and giant ventral hernias presents significant difficulties. The occurrence of an extensive defect of the anterior abdominal wall entails severe disorders of the functioning of internal organs and systems due to the lack of abdominal function. Significant progress in providing care to patients with large and giant postoperative hernias of the anterior abdominal wall occurred after Novitsky.W. et al. proposed in 2012 posterior separation plastic surgery of the abdominal wall (TAR-transversus abdominis release). **The aim of the study** was to present the operative technology and the results of surgical treatment of large and giant postoperative hernias of the anterior abdominal wall. **Materials and methods.** 158 TAR (transversus abdominis release) was performed for postoperative hernias of the anterior abdominal wall. Patients with large and giant postoperative hernias of the anterior abdominal wall W3 — 42 (26.8%) and W4 — 113 (71.5%) prevailed according to the classification of J. P. Chevrel and A.M. Rath, 1999. The modified posterior separation plastic surgery was performed by separating all the muscles of the anterior abdominal wall. The medial edges of the internal oblique muscles were fixed to the mesh implant in order to create an attachment point. With an increase in intra-abdominal pressure, the transverse abdominal muscle was partially or completely crossed. The intersected transverse abdominal muscle with the internal oblique muscle was also fixed to a mesh implant. Two groups of patients were compared: those operated by the TAR (transversus abdominis release) method and by the developed modified technology. **Results.** The main task of the modified plastic surgery of the anterior abdominal wall — the maximum preservation of the anatomical and functional state of the transverse abdominal muscle — was performed by refusing to cross it or creating new fixation points for its crossed parts (patent for invention No. 2715095 of 27.11.2019). There are no statistically significant differences in the degree of complications according to the Clavien — Dindo criteria in group I and II, although there is a degree V complication in the second group. The greatest number of postoperative complications is observed in patients with obesity of 2-3 degrees. The total mortality rate was 0.6%. **Discussion.** The indisputable advantage of the TAR (transversus abdominis release) technique is the possibility of a significant increase in the volume of the abdominal cavity and, as a result, the prevention of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. It is difficult to assess in detail the shortcomings of the technique in samples from 30 to 42 patients, but it is still established that the stage of hernioplasty in the form of the intersection of the transverse abdominal muscle determines the subsequent dysfunction of the abdominal muscles, with the formation of a barrel-shaped abdomen, reduces the quality of life. The operative technology proposed by us is an anatomically and functionally justified direction of modification of the Novitsky Y. W. et al. technique, which allows preserving the physiological attachment of the transverse abdominal muscle, preventing its atrophy and, thereby, reducing the number of relapses and improving the quality of life of the patient. **Conclusions.** The modified separation plastic surgery of the anterior abdominal wall in large and giant ventral hernias has advantages in terms of the anatomical and functional state of the muscles of the anterior abdominal wall compared to the method of Novitsky. W. et al, and there were no significant differences in complications according to the Clavien — Dindo criteria in the studied groups.

Keywords: large and giant postoperative hernias, the function of the transverse abdominal muscle, reconstruction of the anterior abdominal wall.

For citation:

Tsap S.V., Prudkov M.I., Sharipov A.M., Mansurov Ju.V. Separation plasty in the treatment of large and giant postoperative hernias of the anterior abdominal wall. Ural medical journal. 2021. – Vol. 20 (6). – P. 28-36. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-28-36>.

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение пациентов с большими и гигантскими вентральными грыжами представляет значительные трудности. Возникновение обширного дефекта передней брюшной стенки влечет за собой тяжелые расстройства функционирования внутренних органов и систем из-за отсутствия функции брюшного пресса [1]. Характерное сочетание больших и гигантских послеоперационных грыж передней брюшной стенки (БиГПГ ПБС) с расстройствами, обусловленными тяжелой сопутствующей патологией, нередко служит поводом для отказа в оперативном лечении этой категории больных из-за высоких рисков осложнений и летальных исходов.

Когда ширина грыжевых ворот у пациента достигает 10 см и более (W3, W4 согласно классификации J.P.Chevrel, A.M.Rath, 1999) [2], то в подавляющем большинстве случаев в общей хирургической сети выполняется пластика in-lay, которая сопровождается высокой частотой рецидивов, являясь при этом протезирующей пластикой, не устраняющей всех функциональных нарушений [3, 4]. В хирургическом лечении БиГПГ ПБС значительно более перспективным является выполнение реконструктивных операций, направленных на полноценное восстановление функции передней брюшной стенки [5, 6, 7]. Такими операциями являются сепарационные виды герниопластики, предполагающие разделение слоев брюшной стенки, приводящие к увеличению объема брюшной полости, с восстановлением функции брюшного пресса и дыхания [8, 9, 10, 11]. При этом передние виды сепарационных пластик, такие как методика Ramirez [7], большого распространения не получили из-за недостаточной эффективности и большого количества раневых осложнений [12, 13, 14].

Значимый прогресс в оказании помощи пациентам с БиГПГ ПБС произошел только после появления задней сепарационной пластики брюшной стенки (TAR— transversus abdominis release), предложенной в 2012 году Novitsky Y.W. et al [15, 16].

Цель работы — представить оперативную технологию и результаты хирургического лечения больших и гигантских послеоперационных грыж передней брюшной стенки на основе разработок и внедрения метода восстановления послойной анатомической структуры передней брюшной стенки собственными тканями без деформаций живота, с сохранением и восстановлением функции всех мышечных структур брюшной стенки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ клинического материала выполнен за пятилетний период. В хирургическом отделении № 2 ГБУЗ СО СОКБ № 1 было выполнено 158 TAR (transversus abdominis release), — операций по поводу больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж. Среди пациентов было 48 мужчин и 110 женщин в возрасте от 25 до 78 лет. Средний возраст составил $58,07 \pm 0,99$ лет (Me — 60 лет). Пациенты старше 60 лет составляли 49,4%. Коморбидную сопутствующую патологию имели 136 (86,2%), больных, что значительно повышает риск интра- и послеоперационных осложнений и требует дополнительной медикаментозной коррекции. Среднее время оперативного вмешательства составило $167 \pm 6,1$ минут.

Исследуемый контингент больных разделен на 2 группы, критериями включения были непосредственно оперативная технология коррекции БиГПГ ПБС и временной период ее использования. В I группу были включены 56 пациентов (2013-2015 г.г.), которым выполняли заднюю сепарационную пластику по методике Novitsky Y.W. et al [15]. Во II группу вошли 102 пациента, которые с 2015 года были оперированы с использованием модифицированной задней сепарационной пластики с сохранением полной или частичной функции поперечной мышцы живота (патент на изобретение № 2715095 от 27.11.2019) [17].

А именно: размеры по ширине грыжевых ворот: W1 (до 5 см); W2 (5-10 см); W3 (10-15 см); W4 (более 15 см), локализацию (срединная (M); боковая (L); сочетанная (ML)) и количество рецидивов (R1; R2; R3; R4 и более),

У всех пациентов оценивали патологические изменения ПБС:

- размеры по ширине грыжевых ворот W1 (до 5 см), W2 (5-10 см), W3 (10-15 см), W4 (более 15 см);
- срединную (M); боковую (L); сочетанную (ML) локализации;
- количество рецидивов R1; R2; R3; R4 и более.

Оценку производили на основе SWR-классификации Classification of incisional hernias of abdominal wall (J.P.Chevrel, A.M.Rath, 1999 [2]) (таблица 1).

В обеих группах по локализации преобладала M (срединная локализация), по размерам — W4 (поперечные размеры грыжевого дефекта более 15 см), по показателю рецидива грыжи — R0 (без рецидива, первичные послеоперационные грыжи). Статистически значимых различий между группами по параметрам SWR-классификации не выявлено. С рецидивными грыжами и ранее установленными сетчатыми имплантатами было прооперировано 47 пациентов (29,7%).

Всем пациентам в предоперационном периоде проводили общепринятые клинические исследования, включая оценку функции внешнего дыхания, УЗИ органов брюшной полости и вен нижних конечностей, фиброгастроуденоскопию. Пациентам с гигантскими вентральными грыжами дополнительно выполняли КТ брюшной полости с целью объективизации топографо-анатомических изменений в послеоперационной зоне: сохранность слоев ПБС, размеры дефекта ПБС, объем брюшной полости.

Основным методом обезболивания у больных гигантскими грыжами была сочетанная анестезия (ингаляционная + эпидуральная), с катетеризацией эпидурального пространства Th6 — Th7 с искусственной вентиляцией легких и миорелаксацией. При больших грыжах ПБС нередко ограничивались стандартным эндотрахеальным обезболиванием.

Степень натяжения тканей и синдром абдоминальной гипертензии оценивали с помощью измерения внутрибрюшного давления аппаратом ИИнд 500/75 (ООО «Тритон ЭлектроникС») методом Kron I.L. et al. [11], а также ориентировались на значения пикового давления в дыхательных путях при искусственной вентиляции легких. Повышение внутрибрюшного давления и повышение показателей пикового давления по сравнению с исходными цифрами при совмещении заднего и переднего листков апоневроза считали основанием для дополнительной сепарации слоев ПБС.

Характеристика грыжевых дефектов передней брюшной стенки у оперированных пациентов

Параметры	I группа, n=56		II группа, n=102		Всего	р-значение
	абс.	%	абс.	%		
M	44	78,6	75	73,5	119	>0,05
L	5	8,9	13	12,7	18	>0,05
ML	7	12,5	14	13,8	21	>0,05
Итого	56	100	102	100	158	
W2	0		1	0,9	1	>0,05
W3	7	12,5	24	23,5	31	>0,05
W4	49	87,5	77	75,5	126	>0,05
Итого	56	100	102	100	158	
R0	39	69,6	72	70,6	111	>0,05
R1	10	17,9	20	19,6	30	>0,05
R2	6	10,7	6	5,9	12	>0,05
R3	0		2	1,9	2	>0,05
R4	1	1,8	2	1,9	3	>0,05
Итого	56	100	102	100	158	

Послеоперационные осложнения оценивали по международным критериям, рекомендованным Clavien — Dindo (The Clavien — Dindo Classification of Surgical Complications, 2009) [18]:

I степень — любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства. Базисная медикаментозная терапия, а также лечение раневой инфекции, развившейся в стационаре;

II степень — осложнения, требующие расширения объема медикаментозной терапии, помимо средств, указанных при осложнениях I степени, а также переливания препаратов крови и парентерального питания;

III степень — осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательства, в том числе:

IIIa степень — вмешательства, выполняемые без общей анестезии;

IIIb степень — вмешательства, выполняемые под общей анестезией;

IV степень — опасные для жизни осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, в том числе:

IVa степень — недостаточность функции одного органа (например, диализ);

IVb степень — полиорганная недостаточность;

V степень — летальный исход.

Все исследования проводились с учетом требований Положения «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (Бюллетень ВАК Минобрнауки России, 2002. — №3. — С.73-75). Статистическую обработку данных производили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2018 и Statistica 6.0. Так как распределение параметров может отличаться от нормального распределения, то, в качестве меры центральной тенденции была выбрана медиана, 1 и 3 квартили (median (q1, q3)). Для сравнения параметров в группах использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения процентных долей в группах использовался точный тест Фишера. Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения рисков осложнений в

группах использовалось отношение шансов (odds ratio) и построения 95% доверительного интервала к ней, которое так же было получено с использованием точного теста Фишера. Для тенденций временных параметров использовалось выборочное среднее время и стандартное отклонение (mean±std). Временные параметры даются для всех пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентам I-ой группы заднюю сепарационную пластику ПБС выполняли по методике Novitsky Y.W. et al. [15], пересекая поперечную мышцу на всем протяжении и отсепааровывая ее от поперечной фасции. При изучении отдаленных послеоперационных результатов задней сепарационной пластики в данной группе установлено, что пациенты, оперированные по методике TAR (transversus abdominis release), имели деформированный живот с отсутствием талии и выпиранием боковых частей брюшной стенки, что было обусловлено утратой точек полноценной фиксации у пересеченных частей обеих поперечных мышц [19, 20, 21, 22]. Для устранения этих негативных последствий пластики ПБС с 2015 года разработана и внедрена в практику иная техника оперативного лечения — модифицированная пластика ПБС. По мере освоения и анатомической детализации инновационного способа оперативного лечения БиГПП, констатации положительных ближайших и отдаленных послеоперационных результатов, расширялся контингент оперированных пациентов, в том числе и ранее признанных «неоперабельными». Основная задача модифицированной пластики ПБС — максимальное сохранение анатомо-функционального состояния поперечной мышцы живота — выполнялась путем отказа от ее пересечения или создания для ее пересеченных частей новых точек фиксации [17].

Модифицированную заднюю сепарационную пластику выполняли путем разделения всех мышц ПБС по межфасциальным пространствам. Внутреннюю косую мышцу отделяли от поперечной и наружной косой мышц живота. После этого проводили пробное сведение листков апоневроза с оценкой изменения показателей внутрибрюш-

ного давления и пикового давления дыхательных путей. Ориентировались на нормальные величины внутрибрюшного давления 10-12 мм рт. ст., или на исходные величины, не допуская повышения внутрибрюшного давления выше 5 мм рт. ст. от исходной величины. Такой интраоперационный критерий обоснован наблюдениями исходно повышенного внутрибрюшного давления у ряда пациентов с ожирением 2 и 3 степени.

При отсутствии признаков абдоминальной гипертензии сепарацию на этом заканчивали, а сетчатый имплант укладывали на задние стенки обоих влагалищ прямых мышц живота и фиксировали медиальные края внутренней косой мышцы к сетчатому импланту. Поперечная мышца при этом оставалась интактной.

При наличии избыточного натяжения сводимых тканей, повышении показателей внутрибрюшного давления и пикового давления дыхательных путей, частично или полностью пересекали поперечную мышцу живота до нормализации данных показателей. Сетчатый имплант также укладывали на задние листки влагалищ прямых мышц живота и фиксировали его латеральные края к выделенным медиальным краям внутренних косых и латеральным краям пересеченных поперечных мышц.

В обоих вариантах модифицированной пластики у больных II группы мышечные структуры, формирующие талию (поперечная и внутренняя косая мышцы), сохраняли или получали новые надежные точки симметричной фиксации и возможность дальнейшего функционирования (рис. 1).

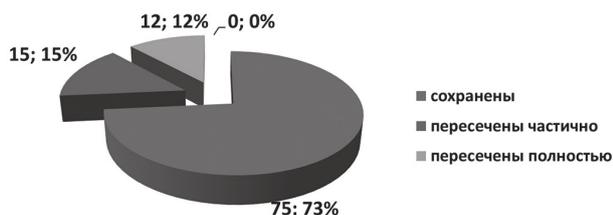


Рис. 1. Интраоперационная тактика воздействия на поперечные мышцы живота при выполнении модифицированной пластики передней брюшной стенки у пациентов II группы

У большинства оперированных пациентов удалось сохранить целостность и функцию поперечной мышцы живота при условии выполнения безнатяжной реконструктивной пластики ПБС. При пересечении поперечной мышцы, большую долю заняли пациенты, у которых поперечную мышцу пересекали частично, как правило, под реберной дугой, удерживающей листки апоневроза.

Клинические примеры (фото) БиГПП на до- и послеоперационном этапе представлены на рисунках 2, 3.

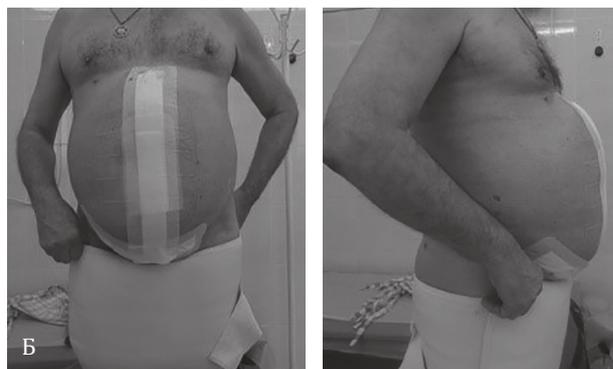


Рис. 2. Пациент К., 67 лет. Гигантская вентральная грыжа (фас и профиль): а) до операции; б) 10 суток после операции

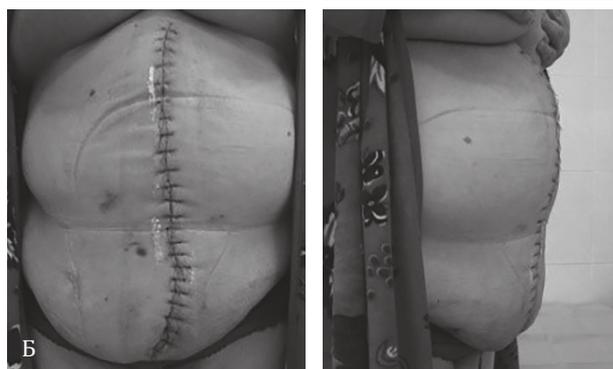
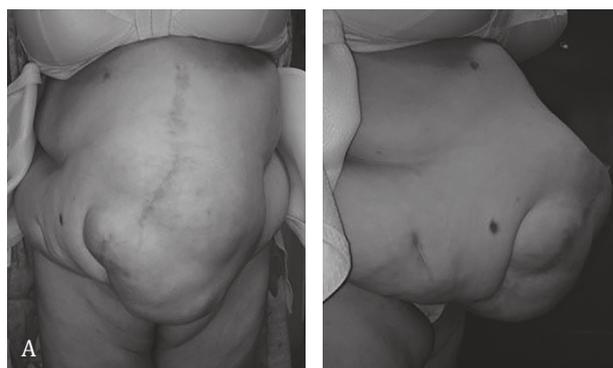


Рис. 3. Пациентка К., 58 лет. Гигантская вентральная грыжа (фас и профиль): а) до операции; б) 10 суток после операции

Во II группе исследования у 7 (6,9%) пациентов потребовались дополнительные интраоперационные решения: после разделения всех мышечных слоев передней брюшной стенки и полного пересечения поперечной мышцы живота дополнительно пришлось использовать элементы переднего способа сепарационной пластики типа Ramirez. Для этого дополнительно снаружи рассекали апоневроз наружной косой мышцы живота. При этом отслойки наружной косой мышцы от внутренней косой не требовалось, так как она была произведена уже задним способом. Не удалось восстановить полностью целостность переднего листка апоневроза таким способом у 6 (5,9%) пациентов, в связи с чем у них в эпигастральной области остался дефект не совмещенного переднего листка апоневроза шириной не более 6 см и длиной не более 8 см. При этом задний листок апоневроза был ушит, сетчатый имплант располагался ретромускулярно, края мышц были фиксированы.

В связи со значимым дефицитом тканей вследствие анатомической утраты значительной части передней брюшной стенки 2 (1,3%) пациентам была выполнена реконструктивная пластика передней брюшной стенки с разделением всех слоев с пересечением поперечной мышцы с последующей фиксацией мышц к сетчатому импланту. Но на небольшом участке, где отсутствовали ранее резецированные мышцы и апоневроз, сетчатый имплант был размещен между листками брюшины, ограничивающими его от брюшной полости и подкожно-жировой клетчатки по типу inlay.

В послеоперационном периоде у всех пациентов использовали контролируемую компрессию передней брюшной стенки эластичными бандажами и низковакуумное дренирование околопротезного и надaponевротического (подкожно-жировая клетчатка) пространств. Бандажи накладывали и регулировали в операционной сразу после ушивания раны и наложения стерильной повязки. По окончании оперативного вмешательства пациенты были переведены в реанимационное отделение с целью динамического наблюдения, лечения и профилактики дыхательной недостаточности, коррекции гиповолемии вследствие плазмопотери. Все оперированные пациенты велись по принципам Fast Track: экстубация в течение первого часа после операции, раннее энтеральное кормление, ранняя активизация. Среднее пребывание в реанимационном отделении составило 1,45±0,11 суток.

После интенсивного этапа лечения больных переводили в профильное отделение с установленной ранее эластомерной помпой "Accufussion" для продолжения эпидуральной анестезии в течение 3 суток с целью полноценного обезбоживания, ранней активизации и профилактики пареза кишечника. В дальнейшем (до 5 суток) переходили на использование анальгетиков (кеторол, трамadol). Средний период послеоперационного обезбоживания 5,37±0,19 дней.

Антибиотикопрофилактика и послеоперационная антибактериальная терапия проводилась с учетом модифицированной шкалы стратификации риска развития инфекционных осложнений у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами [23]. Период антибиотикотерапии в интервале 7,88±0,37 дней.

Повторный перевод в РАО потребовался 10 пациентам для продолжения интенсивного лечения и протезирования жизненно важных функций: I гр. — 3 (5,3%) больных, II гр. — 7 (6,9%) пациентов. Причинами перевода послужили гипертонический криз с развитием отека легких, ТЭЛА, ПОН, а также необходимость выполнения повторных оперативных вмешательств, предпринятых для ликвидации послеоперационных кровотечений, иссечения некротизированного кожного лоскута и кожной пластики.

В комплексе послеоперационного лечения всем пациентам назначали дыхательную гимнастику и ингаляции с бронхолитическими препаратами. С учетом противопоказаний, для улучшения тканевой микроциркуляции в области послеоперационной раны и уменьшения ее отека, назначали магнитотерапию.

Низковакуумные дренажи удаляли после снижения дебита по дренажам до уровня 50 мл в сутки. Средний срок удаления дренажей составил 12,31±0,66 суток: 9,5±0,5 суток при больших (W3) и 13,4±0,9 суток при гигантских грыжах (W4).

На следующий день после удаления дренажей выполняли УЗИ передней брюшной стенки, при этом у 48 (41,4%) пациентов в различных слоях брюшной стенки были выявлены скопления серозной жидкости, потребовавшие выполнения тонкоигольной пункции с аспирацией скоплений раневого экссудата. Средний срок стационарного этапа лечения составил 17,1±0,7 койко-дней: 13,3±0,6 койко-дней при больших (W3) и 18,6±0,9 койко-дней при гигантских послеоперационных грыжах (W4).

В обеих группах отмечали развитие ранних послеоперационных осложнений (табл. 2), степень тяжести которых диктовала выбор послеоперационной лечебной тактики.

Таблица 2
Характеристика послеоперационных осложнений по критериям Clavien-Dindo

Варианты осложнений по степени тяжести	I группа (n=56)		II группа (n=102)		p-значение
	абс.	%	абс.	%	
I Нагноение ран, длительное функционирование низковакуумного дренажа — местное лечение	1	1,8	2	1,9	>0,05
II Спаечная непроходимость — консервативное лечение	2	3,6	3	2,9	>0,05
III а Повторная установка низковакуумного дренажа	2	3,6	2	1,9	>0,05
III б Кровотечения, некрэктомии и кожная пластика	2	3,6	3	2,9	>0,05
IV а Отек легких	-		1	1	-
IV б Полиорганная недостаточность	1	1,8	2	1,9	>0,05
V Смерть на фоне ТЭЛА	-		1	1	-
Итого	8	14,3	14	13,7	>0,05

Статистически значимых различий по степени осложнений по критериям Clavien — Dindo в I группе, оперированных по методике Novitsky Y.W. et al, и во II группе, где выполнялась модифицированная пластика брюшной стенки, не отмечается, хотя во второй группе есть осложнение V степени. Общая летальность составила 0,6%, умер один пациент вследствие ТЭЛА.

Наибольшее количество послеоперационных осложнений мы наблюдали у пациентов с ожирением 2-3 степени. Среди 63 оперированных пациентов, страдающих ожирением 2-3 степени, послеоперационные осложнения наблюдали у 14 (22,2%). У остальных 95 оперированных пациентов с ожирением 0-1 ст. наблюдали 9 (9,5%) осложнений (табл. 3).

Таблица 3
Количество осложнений в зависимости от степени ожирения

Степень ожирения	Осложнения				p< (кр. Фишера)
	да		нет		
	абс.	%	абс.	%	
2-3 ст. (n=63)	14	22,2	49	77,8	0,037
0-1 ст. (n=95)	9	9,5	86	90,5	

Отношение шансов (odds ratio) получения осложнений в группах 2,71 (95% ДИ = [1,01; 7,67]). Между группами наблюдается статистически значимое различие частот возникновения осложнений. Пациент с ожирением 2-3 степени имеет вероятность возникновения осложнений в 2,71 раза выше, чем пациент с ожирением 0-1.

Приведен графический пример изменения внутрибрюшной гипертензии у пациентов с ожирением 2-3 степени (n=50) и у пациентов с ожирением 0-1 ст. (n=40) от исходного дооперационного состояния, на этапах оперативного лечения (герниолапаротомия, пластика ПБС, кожные швы), в течение ближайшего послеоперационного периода при экстубации, через 1, 6, 12, 24 часа (рис. 4).

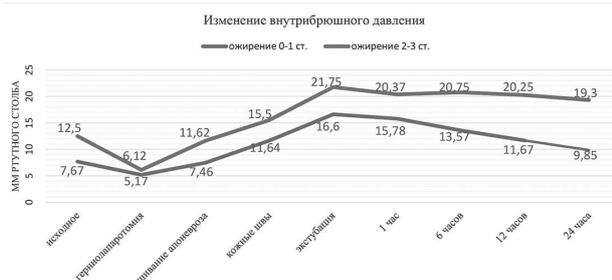


Рис. 4. Изменения внутрибрюшного давления во время операции и в первые сутки после оперативного лечения

Исходя из графика, в группе пациентов с ожирением 2-3 ст. и с ожирением 0-1 ст. имеются отличия (кроме этапа открытой брюшной полости) в изменении внутрибрюшного давления. Нами отмечена связь развития послеоперационного синдрома абдоминальной гипертензии с величиной прироста внутрибрюшного давления в первые часы после операции, и взаимосвязь между степенью и длительностью синдрома абдоминальной гипертензии и сопутствующим ожирением [24, 25].

Отдаленный катамнез изучен у 115 (72,8%) оперированных пациентов, в том числе у 48 (85,7%) больных из I группы и у 67 (65,7%) из II группы. Приоритетом при оценке отдаленных результатов оперативных вмешательств с использованием задней сепарационной пластики выбраны форма живота и наличие рецидива послеоперационной грыжи. В I группе, после пересечения поперечных мышц передней брюшной стенки, у всех пациентов (n=48) констатирована типичная деформация живота в виде «выпирания» боковых частей — «лягушачий живот». Во II группе после операций, направленных на разделение всех мышечных слоев с сохранением целостности и функции поперечной мышцы живота, изменений формы живота мы не наблюдали.

В обеих группах исследования в послеоперационном периоде было отмечено развитие рецидива послеоперационной грыжи (по 2 пациента в каждой группе): в I группе — 3,6%, во II группе — 2%, ($p < 0,615$).

Предрасполагающими причинами рецидива у всех 4 пациентов считаем: 1) наличие гигантских грыж, 2) пересечение поперечной мышцы. Рецидивы были зафиксированы в области бывшей разделенной спигелиевой линии живота в подвздошных областях. Эта зона не была перекрыта при оперативном вмешательстве сетчатым имплантом. Два пациента были успешно оперированы повторно, двое отказались от повторной пластики передней брюшной стенки, так как качество жизни их полностью устраивало.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эволюция герниологии вскрыла противоречивые требования к хирургическому лечению пациентов с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. Залогом успешной операции признаны техники с восстановлением целостности брюшной стенки [7, 12, 13, 15]. Доказано, что восстановление функции передней брюшной стенки неразрывно связано с градиентом внутрибрюшного давления, определяющего физиологию органов брюшной и грудной полости. Однако, значительная потеря домена при больших/гигантских послеоперационных вентральных грыжах связана с риском развития ИАГ и АКС [11, 24]. Отчасти решение было найдено в разделении анатомических компонентов. При этом оптимальным способом была признана операция TAR (transversus abdominis release) Novitsky Y.W. et al [15]. Неоспоримым достоинством техники является возможность значительного увеличения объема брюшной полости и, как следствие, профилактика ИАГ и АКС [31]. Ретромускулярное положение протеза минимизирует контакт эксплантата с подкожно-жировой клетчаткой и органами брюшной полости, уменьшая, тем самым частоту послеоперационных осложнений, и надежная пластика грыжевых ворот определяет низкую частоту рецидивов, что в нашем исследовании является основополагающим контентом. Известно, что совокупный опыт применения подхода Novitsky Y.W. невелик, в базовое ретроспективное исследование в период 2006-2009 гг. было включено 42 пациента [15], а в последующих публикациях клинический материал не превышал 30 больных [16, 32, 33, 34]. Очевидно, что оценить в полной мере недостатки методики на столь незначительной выборке затруднительно. Наш опыт применения TAR (transversus abdominis release) определил ряд недостатков данного хирургического подхода, основой которых составляет пересечение поперечной мышцы живота. Именно данный этап герниопластики определяет последующую дисфункцию мышц брюшного пресса в связи с нарушением опорной функции позвоночника и брюшного пресса и формированием бочкообразного живота, снижает показатели качества жизни, включая эстетическую составляющую [35, 36]. Предложенная нами оперативная технология [17] является анатомически и функционально обоснованным направлением модификации техники Novitsky Y.W. et al., позволяющей сохранить физиологическое прикрепление поперечной мышцы живота, предотвратив ее атрофию и, тем самым, снизить число рецидивов и повысить качество жизни пациента.

С учетом повышенного риска (OR=2,71;95% ДИ [1,01; 7,67]) осложнений у пациентов с ожирением 2-3 степени, перед планированием операции необходимо настоятельно рекомендовать снижение массы тела. По нашему мнению абсолютным противопоказанием для оперативного лечения является наличие индекса массы тела более 45, что соответствует данным других авторов [26, 27, 28, 29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан и внедрен в повседневную клиническую практику способ хирургического лечения больных с большими и гигантскими вентраль-

ными грыжами, в основе которого лежит восстановление послышной анатомической структуры передней брюшной стенки собственными тканями без деформаций живота, с сохранением и вос-

становлением функции всех мышечных структур брюшной стенки, что достигнуто у большинства (73,8%) пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ненатяжная герниопластика / Под ред. В.Н. Егиева. – М. : Медпрактика, 2002; 148.
2. Chevrel J. P., Rath A. M. Classification of incisional hernias of abdominal wall // *Hernia*. 2000. № 4. P. 1-7. <https://doi.org/10.1007/bf02353754>
3. Особенности диагностической и лечебной тактики при лечении рецидивной послеоперационной вентральной грыжи после «ненатяжной» герниопластики | Егиев В. Н., Чижов Д. В., Авакян В. А. [и др.] // *Герниология*. 2004. N 2. С. 38–40.
4. Жебровский В. В., Мохамед Т. Э. Хирургия грыж живота и эвентраций. – Симферополь, 2002, с. 96-115.
5. Белоконов, В. И. Комплексное лечение больших с послеоперационной вентральной грыжей / В. И. Белоконов, З. В. Ковалева, А. В. Вавилов // *Хирургия*. – 2008. – № 2. – С.42-47.
6. Пушкин, С. Ю. Хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж и патогенетическое обоснование пластик комбинированным способом : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Пушкин С. Ю. – Самара, 1999.
7. Ramirez, O. M. «Components separation» method for closure of abdominal wall defects: anatomic and clinical study / O. M. Ramirez, E. Rúas, L. Dellon // *Plastic and reconstruction surgery*. 1990.-Vol.86, N3. — P: 519-526. <https://doi.org/10.1097/00006534-199009000-00023>
8. Егиев, В. Н. Проблемы и противоречия «ненатяжной» герниопластики / В. Н. Егиев, Д. В. Чижов // *Герниология*. 2004. – № 4. – С. 3-7.
9. Концепция функциональной герниопластики в лечении грыж брюшной стенки / Е. Н. Любых, Э. Г. Быков, Г. И. Зимарин [и др.] // *Герниология*. 2008. – № 2. – С. 3-6.
10. Федоров, В. Д. Лечение больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж / В. Д. Федоров, А. А. Адомян, Б. Ш. Годия // *Хирургия*. – 2000. – № 1. – С.11-14.
11. Kron, I. L. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration // I. L. Kron, P. K. Harman, S. P. Nolan // *Ann. Surg.* 1984. Vol. 199. P. 28-30. <https://doi.org/10.1097/00006558-198401000-00005>
12. Heller, L. Component Separations / L. Heller, C. H. McNichols, O. M. Ramirez // *Semin Plast Surg.* – 2012. – Vol. 26. – P. 25-28. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1302462>.
13. de Vries Reilingh, T. S. “Components Separation Technique” for the repair of large abdominal wall hernias / T. S. de Vries Reilingh, H. van Goor, C. Rosman et al. // *J Am Coll Surg.* – 2003. – Vol. 196. – P. 32-37. – [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(02\)01478-3](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01478-3)
14. Gibreel, W. Technical considerations in performing posterior component separation with transverse abdominis muscle release / W. Gibreel, M. G. Sarr, M. Rosen, Y. Novitsky // *Hernia*. – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 449-59. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1473-y>.
15. Transversus abdominis muscle release: a novel approach to posterior component separation during complex abdominal wall reconstruction / Novitsky Y. W., Elliott H. L., Orenstein S. B., Rosen M. J. // *Am J Surg.* 2012; 204(5): 709-16. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.02.008>
16. Задняя сепарационная герниопластика TAR при послеоперационных вентральных грыжах W3 / В. А. Самарцев, В. А. Гаврилов, А. А. Паршаков, М. В. Кузнецова // *Пермский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 34, № 1. – С. 35-42
17. Цап С. В., Мансуров Ю. В., Прудков М. И. Способ хирургического лечения больных с большими и гигантскими вентральными грыжами / Патент на изобретение RU2 715 095 C1. Федеральная служба по интеллектуальной собственности. Опубликовано 25.02.2020, Бюл. № 6.
18. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / Clavien P. A., Barkun J., de Oliveira M. L. [et al.] // *Ann Surg.* 2009 Aug; 250(2): 187-96. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181b13ca2>
19. Сапин М. Р., Билич Г. Л. Анатомия человека : учебник в 3 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т.1. – 608.
20. Синельников Р. Д., Синельников Я. Р. Мышцы и фасции живота // *Атлас анатомии человека*. – 2-е изд. – В 4 томах. – Т.1. – М. : Медицина, 1996. с.220.
21. Jensen, K. K. Recovery after abdominal wall reconstruction / K. K. Jensen // *Dan Med J.* – 2017. – Vol. 64, № 3. – P. 5349.
22. Комплексная оценка функционального состояния мышц передней брюшной стенки в герниологии / А. В. Федосеев, С. Ю. Муравьев, А. С. Инютин, С. С. Авдеев // *Материалы ежегодной научной конференции, посвященной 70-летию основания Рязанского медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. – 2013. – С. 146-148.
23. Modified hernia grading scale to stratify surgical site occurrence after open ventral hernia repairs / Kanters A. E., Krpata D. M., Blatnik J. A. [et al.] // *J Am Coll Surg.* 2012 Dec; 215(6): 787-93. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.012>
24. WSACS-The Abdominal Compartment Society. A Society dedicated to the study of the physiology and pathophysiology of the abdominal compartment and its interactions with all organ systems / A. W. Kirkpatrick, J. J. De Waele, I. De Laet [et al.] // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 191-4. <https://doi.org/10.5603/ait.a2015.0024>
25. Abdominal Compartment Syndrome: Improving Outcomes With A Multidisciplinary Approach — A Narrative Review / M. Padar, F. R. Blaser, P. Palving [et al.] // *J Multidiscip Healthc.* – 2019. – Vol. 19, № 12. – P. 1061-1074. <https://doi.org/10.2147/jmdh.s205608>
26. Imaging complex ventral hernias, their surgical repair, and their complications / S. Halligan, S. G. Parker, A. A. Plumb, A. C. J. Windsor // *Eur Radiol.* – 2018. – Vol. 28, № 8. – P. 3560-3569. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5328-z>
27. The impact of body mass index on abdominal wall reconstruction outcomes: a comparative study / S. A. Giordano, P. B. Garvey, D. P. Baumann [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2017. – Vol. 139, № 5. – P. 1234-1244. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000003264>.
28. Егиев, В. Н. Первые результаты после задней сепарационной пластики у пациентов со срединными грыжами / В. Н. Егиев, С. А. Кулиев, И. В. Евсюкова // *Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке*. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 38-41.
29. Khansa, I. The 4 Principles of Complex Abdominal Wall Reconstruction / I. Khansa, J. E. Janis // *Plast Reconstr Surg Glob Open.* – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. e2549. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002549>.
30. Khansa, I. Discussion: The Impact of Body Mass Index on Abdominal Wall Reconstruction Outcomes: A Comparative Study / I. Khansa, J. E. Janis // *Plast Reconstr Surg.* – 2017. – Vol. 139, № 5. – P. 1245-1247. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000003265>
31. Методика частичного релизинга прямых мышц живота для полного восстановления белой линии после задней сепарационной пластики по поводу больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж / Н. А. Ермаков, Е. А. Зорин, Е. С. Орловская, К. В. Лядов // *Московский хирургический журнал*. – 2015. – Т. 44. – С. 22-25.

32. Oprea, V. Transversus Abdominis Muscle Release (TAR) for Large Incisional Hernia Repair / V. Oprea, V. G. Radu, D. Moga // Chirurgia (Bucur). – 2016. – Vol. 111, № 6. – P. 535-540. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.111.6.535>.
32. Posterior component separation with transversus abdominis release successfully addresses recurrent ventral hernias following anterior component separation / E. M. Pauli, J. Wang, C. C. Petro [et al.] // Journal of Hernias and Abdominal Wall Surgery. – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 285-291. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1331-8>.
33. Appleton, N. D. Initial UK experience with transversus abdominis muscle release for posterior components separation in abdominal wall reconstruction of large or complex ventral hernias: a combined approach by general and plastic surgeons/N. D. Appleton, K.D. Anderson, K. Hancock et al.//Ann R Coll Surg Engl. – 2017. – Vol. 99, № 4. – P. 265-270. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0241>
34. Proprioceptive Stabilizer™ training of the abdominal wall muscles in healthy subjects: a quasi-experimental study / C. R. Morales, D. R. Sanz, M. de la Cueva Reguera [et al.] // Rev Assoc Med Bras (1992). – 2018. – Vol. 64, № 14. – P. 1134-1138. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.12.1134>
35. Architectural analysis of human abdominal wall muscles: implications for mechanical function /S. H. M. Brown, S. R. Ward, M. S. Cook, R. L. Lieber // Spine (Phila Pa 1976). – 2011. – Vol. 36, № 5. – P. 355-362. – <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181d12ed7>
36. Whittaker, J. L. Comparison of the sonographic features of the abdominal wall muscles and connective tissues in individuals with and without lumbopelvic pain /J. L. Whittaker, M. B. Warner, M. Stokes // J Orthop Sports Phys Ther. – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 11-19. <https://doi.org/10.2519/jospt.2013.4450>.

Сведения об авторах:

С.В. Цап — заведующий хирургическим отделением
М.И. Прудков — доктор медицинских наук,
профессор
А.М. Шарипов — врач-анестезиолог-реаниматолог
Ю.В. Мансуров — кандидат медицинских наук

Information about the authors

S. V. Tsap — chief of surgery
M. I. Prudkov — Doctor of Medicine, Professor
A. M. Sharipov — anesthesiologist-resuscitator
Yu. V. Mansurov — MD

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

Статья поступила в редакцию 20.12.2021; одобрена после рецензирования 24.12.2021;
принята к публикации 27.12.2021.
The article was submitted 20.12.2021; approved after reviewing 24.12.2021;
accepted for publication 27.12.2021.

КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КРАНИАЛГИИ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Дарья Дмитриевна Масютина¹, Максим Юрьевич Гончаров²

^{1,2} ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

¹ dasmas37@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3643-7672>

² mgmed@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1377-3251>

Аннотация

Введение. Посткраниотомическая головная боль (ПКГ) по различным данным наблюдается в 60-80% случаев, однако до сих пор данной проблеме не уделялось должного внимания. Немодифицируемыми факторами риска, влияющими на интенсивность ПКГ, являются женский пол, молодой возраст, тревожные и депрессивные расстройства; к основному модифицируемому фактору относится краниотомический доступ. **Целью** настоящего исследования является улучшить исходы нейрохирургических вмешательств за счет снижения выраженности послеоперационной цефалгии. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ выраженности посткраниотомической головной боли в раннем и ближайшем послеоперационном периоде у 2-х групп пациентов: с классической костно-пластической трепанацией черепа (контрольная группа) и с использованием малотравматичной техники удаления внутримозговой гематомы (основная группа). Для оценки уровня краниальной боли использовалась цифровая рейтинговая шкала боли (ЦРШБ). **Результаты.** Средние показатели интенсивности цефалгии в раннем послеоперационном периоде в контрольной группе составили $7,5 \pm 1,5$, в основной $6,1 \pm 1,2$, в ближайшем послеоперационном периоде контрольная группа — $5,6 \pm 1,4$, основная — $3,9 \pm 1,1$ ($p < 0,05$). **Обсуждение.** Сокращение объема операционной раны достоверно привело к снижению интенсивности послеоперационного цефалгического синдрома. В качестве хирургических и медикаментозных способов профилактики посткраниотомической головной боли в литературе предложен ряд методик, однако они не обладают должной доказательной базой и требуют дальнейшего изучения. Снижение интенсивности ПКГ способствует улучшению качества жизни больных и сокращению финансовых затрат, необходимых для ее лечения. **Заключение.** Применение малотравматичной техники удаления внутримозговой гематомы способствует снижению послеоперационной цефалгии у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: послеоперационная краниалгия, посткраниотомическая головная боль, хирургическое лечение, геморрагический инсульт.

Для цитирования: Масютина, Д. Д. Коррекция послеоперационной краниалгии у пациентов нейрохирургического профиля / Д. Д. Масютина, М. Ю. Гончаров // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 37-42. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-37-42>.

@ Масютина Д.Д., Гончаров М.Ю.

CORRECTION OF POSTOPERATIVE CRANIALGIA IN NEUROSURGICAL PATIENTS

Dar'ja D. Masyutina ¹, Maksim Ju. Goncharov ²^{1,2} Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No 1, Ekaterinburg, Russia¹ dasmas37@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3643-7672>² mgmed@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1377-3251>

Abstract

Introduction. According to various data, postcraniotomy headache (PCH) is observed in 60-80% of cases, but so far this problem has not been given due attention. Non-modifiable risk factors affecting the intensity of PCG are female sex, young age, anxiety and depressive disorders; the main modifiable factor is craniotomy access. **The aim of this study** is to improve the outcomes of neurosurgical interventions by reducing the severity of postoperative cephalgia. **Materials and methods.** A comparative analysis of the severity of postcraniotomy headache in the early and immediate postoperative period was carried out in 2 groups of patients: with classical osteoplastic craniotomy (control group) and using a low-trauma technique for removing intracerebral hematoma (main group). To assess the level of cranial pain, a digital pain rating scale was used. **Results.** The average indicators of the intensity of cephalgia in the early period in the control group was 7.5 ± 1.5 , in the main group 6.1 ± 1.2 , in the nearest: the control group 5.6 ± 1.4 , the main one — 3.9 ± 1.1 ($p < 0.05$). **Discussion.** The reduction in the volume of the surgical wound significantly led to a decrease in the intensity of the postoperative cephalgic syndrome. A number of techniques have been proposed in the literature as surgical and medical methods for the prevention of postcraniotomy headache, but they do not have an adequate evidence base and require further study. A decrease in the intensity of PCG helps to improve the quality of life of patients and to reduce the financial costs required for its treatment. **Conclusions.** The use of a minimally traumatic technique of intracerebral hematoma removal contributes to the reduction of postoperative cephalgia in patients in the immediate postoperative period.

Keywords: postoperative cranialgia, postcraniotomy headache, surgical treatment, hemorrhagic stroke.

For citation: Masyutina, D. D. Correction of postoperative cranialgia in neurosurgical patients / D. D. Masyutina, M. Ju. Goncharov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 37-42. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-37-42>.

ВВЕДЕНИЕ

Среди различных видов инсульта геморрагический инсульт является наиболее тяжелым и инвалидизирующим, его частота варьирует от 10 до 20 случаев на 100 000 населения и чаще, чем при других видах инсульта, встречается у лиц молодого трудоспособного возраста. В ряде случаев заболеление требует хирургического лечения, которое может сопровождаться развитием осложнений, к одному из которых относится послеоперационная краниалгия или посткраниотомическая головная боль.

Международное общество головной боли определяет посткраниотомическую головную боль (ПКГ) как вторичную головную боль, которая развивается в течение 7 дней после краниотомии и сохраняется 3 месяца или дольше (хроническая ПКГ) [1, 2, 3].

В течение длительного времени ПКГ не уделялось должного внимания; считалось, что больные после нейрохирургического вмешательства не испытывают боли или она минимальна. Несомненно, в отличие от больных абдоминального или торакального профиля, при нейрохирургических интракраниальных операциях движения в области послеоперационной раны минимальны, отсутствует значимое натяжение мягких тканей, что в основном и формирует интенсивный болевой синдром в послеоперационном периоде. Однако множество исследований говорит об обратном. Так, рядом авторов было установлено, что от 60 до 84% больных после интракраниальных вмешательств испытывали послеоперационную боль

в диапазоне от умеренной до тяжелой (более 5-6 баллов по Визуальной Аналоговой Шкале боли) [4, 5, 6]. Наиболее выраженные боли наблюдались в первые 12-48 часов после операции [4, 5, 6, 7].

Патогенетические механизмы формирования головной боли после краниотомии остаются до конца не ясны: обсуждается возможное участие таких процессов, как воспаление менингеальных оболочек, ущемление нервов, адгезия мышц с твердой мозговой оболочкой и другие [8, 9]. Другие потенциальные причины включают повреждение нервов, сохранение мелких осколков после резекционной краниотомии, раздражающих внутренние структуры и мозговые оболочки, образование невромы в хирургическом рубце, центральную сенсibilизацию и аберрантную регенерацию нерва [10, 11].

Поскольку боль носит субъективный характер и часто недооценивается при непосредственном наблюдении, для оценки ее интенсивности и эффективности лечения, целесообразно использовать стандартизированные шкалы. Наиболее часто используют визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШБ), опросник МакГилла (McGillain Questionnaire).

Острая послеоперационная боль практически неизбежно приводит к активации симпатoadrenalной системы, что сопровождается спектром негативных последствий для пациента: повышение АД, тахикардия, тахипное, приводящее к гипервентиляции и гипокании, «стрессовый» сахарный диабет, иммунодепрессия, снижающая резистентность к инфекции, изменения в когнитивной

и эмоциональной сфере. У нейрохирургических больных после хирургических вмешательств особенно высок риск формирования послеоперационных гематом, который значительно увеличивается при неконтролируемой артериальной гипертензии. Развивающаяся гипокания способствует развитию вазоспазма и снижает объемный мозговой кровоток, а гипергликемия усугубляет течение церебральной ишемии, которая в той или иной степени всегда присутствует после нейрохирургических вмешательств на головном мозге [6].

При геморрагическом инсульте отдельное внимание необходимо уделить развивающейся внутричерепной гипертензии, которая способствует развитию головной боли различной интенсивности за счет масс-эффекта, отека головного мозга или окклюзионной гидроцефалии, и может длительно сохраняться в послеоперационном периоде и способствовать усилению болевого посткраниотомического синдрома [12, 13].

К факторам, влияющим на интенсивность послеоперационной краниалгии, относятся возраст, пол, локализация и объем краниотомии, а также особенности анестезиологического обеспечения. Выявлено, что интенсивность болевого синдрома выше у женщин и у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами, более низкая интенсивность отмечена у пожилых людей и у мужчин [8]. Более выраженный болевой синдром наблюдается при локализации краниотомии в зоне больших мышечных массивов (височная мышца, мышцы шеи). Так, большая выраженность болевого синдрома в ряде исследований наблюдалась при базальных и субтенториальных доступах, однако в других работах это подтверждено не было [8, 14, 15]. Основные модифицируемые факторы — это краниотомический доступ, который определяется объемом гематомы, техническими возможностями клиники и умениями хирурга, и анестезиологическое обеспечение. Gelb и соавт. было выявлено, что применение средних доз фентанила при краниотомии вызывало сильный болевой синдром (более 6 баллов по ВАШ) у 11% больных, тогда как применение наркотического анальгетика ультракороткого действия (ремифентанила), не дающего следовой анальгезии, привело к увеличению количества таких больных до 24% [8, 16].

В литературе представлен ряд работ, в которых рассмотрены различные методы лечения и профилактики краниалгии у нейрохирургических больных [6, 7]. К наиболее перспективным направлениям купирования ПКГ были отнесены использование локорегиональной анестезии скальпа в зоне проведения краниотомии, применение в/в инфузии морфина по схеме контролируемой пациентом анальгезии, использование НПВС по схеме упреждающей анальгезии и применение трансдермальных терапевтических систем с фентанилом [8]. Другие группы препаратов не показали должной эффективности у нейрохирургических больных: кодеин, частичные агонисты-антагонисты опиатных рецепторов (налбуфин, пентазоцин), парацетамол, акупан, габапентин, прегабалин.

Среди хирургических профилактических мер менее выраженный болевой синдром отмечался при проведении краниотомии в сравнении с краниэктомией. Так Schaller и соавт. обнаружили снижение частоты ПКГ с 94 до 27% у пациентов, которым в конце операции костная пластина возвращалась в область трепанационного отверстия.

Пациенты, перенесшие краниотомию, имели более низкий уровень головной боли при выписке (19%) и через 1 год (1%), чем пациенты с краниэктомией, у которых частота головной боли составляла 43% и 10% соответственно. Также при наложении абдоминального жирового трансплантата хроническая боль и ее тяжесть уменьшались по сравнению со стандартными методами закрытия ран (11,9 против 30,3%) [17, 18]. В еще одном исследовании был проведен сравнительный анализ ПКГ при проведении пластики ТМО и прямого закрытия твердой мозговой оболочки; было выявлено, что у 100% пациентов с прямым закрытием ТМО имела посткраниотомическая головная боль, в отличие от 0% пациентов в группе пластики ТМО [19, 20].

В связи с низкой осведомленностью медицинский персонал нейрохирургических отделений не уделяет должного внимания проблеме посткраниотомической боли и в медицинской документации часто нет упоминаний об имеющихся у пациентов жалобах [21]. Знание данных факторов и способов оценки головной боли поможет медицинскому персоналу выделить группы пациентов с геморрагическими инсультами, которые могут быть подвержены развитию ПКГ и предоставить возможность профилактить ее осложнения.

Цель исследования — сравнительная оценка интенсивности и длительности посткраниотомической головной боли при использовании различных методик удаления внутримозговых гематом у пациентов с цереброваскулярной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — открытое, когортное, ретропроспективное.

Критерии включения: пациенты женского и мужского пола в возрасте от 18 лет, поступившие на лечение в нейрохирургическое отделение с диагнозом «Геморрагический инсульт» и наличием показаний к хирургическому лечению внутримозговой гематомы. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, пациенты со снижением уровня сознания до комы (менее 8 баллов по Шкале ком Глазго (ШКГ)).

На лечении в нейрохирургическом отделении ГАУЗ СО «СОКБ № 1» в период с 2019 по 2020 гг. находились 50 пациентов с цереброваскулярной болезнью, осложненной геморрагическим инсультом. Все пациенты были прооперированы по поводу геморрагического инсульта в объеме удаления внутричерепных гематом.

Средний возраст пациентов составил $62 \pm 3,4$ года. Большинство пациентов поступали с нарушением сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) 11-13 баллов, обусловленного компрессионно-дислокационным синдромом за счет внутричерепной гематомы. По шкале Рэнкин средние значения составили $3,4 \pm 0,3$ балла. Большинство пациентов (65%) были женского пола.

При поступлении в отделение всем пациентам с целью оценки дооперационного уровня головной боли проводилось измерение ее интенсивности с использованием цифровой рейтинговой шкалы боли (ЦРШБ). Средние показатели интенсивности цефалгии в дооперационном периоде составили $5,4 \pm 1,8$ баллов. В случае средней и сильной степени выраженности цефалгии использовались нестероидные противовоспалительные препараты (кеторол, диклофенак), анальгин. У 6 человек (12%) оценка интенсивности цефалгии

Показатели интенсивности послеоперационной цефалгии и ее продолжительности в группах сравнения

Показатели	Контрольная группа пациентов, n=24 (M±SD)	Основная группа пациентов, n=26 (M±SD)	p
Выраженность послеоперационной цефалгии в раннем послеоперационном периоде (ЦРБШ), баллы	7,5±1,5	6,1±1,2	p<0,05
Выраженность послеоперационной цефалгии в ближайшем послеоперационном периоде (ЦРБШ), баллы	5,6±1,4	3,9±1,1	p<0,05
Сроки продолжительности цефалгии в послеоперационном периоде, сутки	6,4±1,8	4,2±1,1	p<0,05

была затруднена в связи со снижением уровня сознания или выраженностью неврологического дефицита.

Также проводилась оценка неврологического статуса: у большинства пациентов была выявлена общемозговая симптоматика (86%) в виде снижения уровня сознания, головной боли, тошноты, рвоты; в 64% случаев имелась очаговая неврологическая симптоматика в виде контралатерального гемипареза различной степени выраженности, глазодвигательных и иных нарушений.

Все больные были разделены на две группы, в зависимости от выполненной им операции: 1-я группа (контрольная) — 24 пациента, которым была выполнена классическая костно-пластическая трепанация черепа с удалением внутримозговой гематомы, 2-я группа (основная) — 26 пациентов, которые были прооперированы с применением малотравматичной техники удаления внутримозговой гематомы.

Всем пациентам при поступлении и в раннем послеоперационном периоде, для диагностики локализации и последующего контроля эффективности удаления внутримозговых гематом, было выполнено КТ головного мозга. С целью исключения патологии интракраниальных артерий выполнена компьютерная томография брахиоцефальных сосудов.

Большинство parenхиматозных гематом были локализованы субкортикально и кортикально, в лобной области — 20%, в височной 30%, в теменной 40%, и 10% — в проекции задней черепной ямки (ЗЧЯ).

Для осуществления статистической обработки применялась программа STATISTICA, версия 10,0 (StatSoft Inc, США). В исследовании проводился анализ параметрических и непараметрических данных. При оценке параметрических данных производили расчет средних величин и стандартного отклонения (M±SD). При нормальном распределении количественных показателей при сравнительном анализе использовался критерий Стьюдента, при этом различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. В качестве описательной статистики использовался показатель в виде процентов (%).

От пациентов, включенных в настоящее исследование, было получено информированное добровольное согласие. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были прооперированы в экстренном порядке в связи с явлениями компрессионно-дислокационного синдрома и высокими рисками его прогрессирования.

Результаты оценивали в раннем (первые 3 суток) и ближайшем (к моменту выписки пациента из стационара) послеоперационном периоде. После выполнения классической краниотомии по поводу внутримозговых спонтанных нетравматических кровоизлияний наблюдали интенсивные (более 7 баллов) — 7,5±1,5 баллов, — и продолжительные (более 3 суток) — в течение 6,4±1,8 суток, — цефалгии.

Показатели интенсивности послеоперационной цефалгии по шкале боли ЦРШБ и ее продолжительности в группах сравнения, представлены в таблице.

Средний показатель интенсивности цефалгии в раннем периоде в контрольной группе составил 7,5±1,5 баллов, в основной 6,1±1,2 баллов, в ближайшем: соответственно 5,6±1,4 и 3,9±1,1 баллов, $p < 0,05$. Средние сроки продолжительности головной боли в послеоперационном периоде у пациентов контрольной группы были значимо больше, чем у пациентов основной группы: соответственно 6,4±1,8 и 4,2±1,1 суток, $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе обсуждаются два основных пути коррекции посткраниотомической головной боли — медикаментозный и хирургический. В настоящее время эффективность использования медикаментозных препаратов в качестве средств для купирования посткраниотомической цефалгии не доказана, и требует дальнейшего изучения.

В основной группе пациентов, которые были прооперированы с применением малотравматичной техники удаления внутримозговой гематомы, способствующей уменьшению объема послеоперационной раны, наблюдалась достоверно менее выраженная посткраниотомическая головная боль как в раннем, так и в ближайшем послеоперационном периоде (6,1±1,2 и 3,9±1,1 баллов соответственно), по сравнению с контрольной группой, которой была выполнена классическая костно-пластическая трепанация черепа (7,5±1,5 и 5,6±1,4 баллов соответственно).

Таким образом, сокращение объема операционной раны в результате применения малотравматичного способа хирургического лечения parenхиматозных гематом, сопровождалось достоверным снижением выраженности краниалгии в раннем и ближайшем послеоперационном периоде. Вероятно, это связано со снижением активации сразу нескольких механизмов формирования цефалгии, в частности, с уменьшением количества поврежденных нервных волокон, выраженности центральной сенсibilизации.

В литературе тема хирургических методов профилактики ПКГ остается недостаточно изученной, имеется небольшое количество работ в зарубежной литературе, посвященные данной проблеме. Так, в различных исследованиях были

отмечены следующие возможные варианты хирургической профилактики посткраниотомической цефалгии: выполнение краниотомии вместо краниэктомии; добавление трансплантата брюшного жира [24]; проведение пластики твердой мозговой оболочки вместо прямого ее закрытия [22]; использовании более мелкой трепанации черепа; выполнение краниопластики с метилметкарилатом [25, 26]; инфильтрация операционного поля местными анестетиками в конце хирургической процедуры [27, 28]. Все представленные методы требуют дальнейшего изучения.

Учитывая возможность наблюдения пациентов в раннем и ближайшем послеоперационном периоде, и отсутствие таковой в отдаленном периоде, оценка хронизации посткраниотомической головной боли в настоящей выборке не проводилась. По данным литературы более чем у четверти пациентов после краниотомии развивается стойкая посткраниотомическая головная боль [10, 29, 30], в связи с чем оценка эффективности хирур-

гических и консервативных путей профилактики ПКГ актуальна и для отдаленного послеоперационного периода, и требует изучения.

ВЫВОДЫ

1. Посткраниотомическая головная боль наблюдается у всех пациентов после хирургических операций по поводу геморрагического инсульта.

2. Использование малотравматичной техники удаления интратимозговых гематом в сравнении с классической костно-пластической трепанацией черепа, способствует снижению интенсивности и продолжительности послеоперационной цефалгии у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде лечения.

3. Целесообразно дальнейшее изучение и внедрение в практическую деятельность методов лекарственной и хирургической профилактики посткраниотомической головной боли.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dara G. Jamieson. Post-craniotomy Headaches After Surgery // Relias Media. 2008. URL: <https://www.reliasmedia.com/articles/9723-post-craniotomy-headaches-after-surgery> (дата обращения 25.09.21)
2. Кандель, Э. И. Стереотаксическое удаление интратимозговых гематом / Э. И. Кандель, В. В. Переседов // Журнал невропатологии и психиатрии. 1987. Т.3. С.16-21.
3. Хирургическое лечение геморрагического инсульта / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, С. А. Буров, С. С. Петриков. – М. : Медицина, 2012. 510 с.
4. Скворцова, В. И. Геморрагический инсульт : Практическое руководство / В. И. Скворцова, В. В. Крылов. – Издательство ГЕОТАР-Медиа. 2005.
5. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study / L. M. Auer, W. Deinsberg, K. Niederkorn [et al.] // J Neurosurgery. 1989. Vol.70. P.530-535.
6. Лубнин? А. А. Проблема острой послеоперационной боли у нейрохирургических больных / А. Ю. Лубнин, А. А. Имаев, А. В. Соленкова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2016. Т.10. С.282-290.
7. Postcraniotomy headache / L. Molna'г, E. Simon, R. Nemes [et al.] // Japanese Society of Anesthesiologists. 2013 June. Vol.28P.102-111.
8. Gee J. R. Postcraniotomy headache / J. R. Gee., Y. Ishaq, N. Vijayan // Headache. – 2003. Vol. 43. P.276-278.
9. Diagnostic and classification tools for chronic headache disorders: A systematic review / Potter R., Probyn K, Bernstein C. [et al.] // Cephalalgia. 2019. Vol.39. № 6. P.761-784.
10. Bruno S. Subbarao. Post Craniotomy Headache / Bruno S. Subbarao, Ricardo J. Fernández-de Thomas, Blessen C. Eapen // StatPearls Publishing LLC. 2021 August.
11. Leslie K., Williams D. L. Postoperative pain, nausea and vomiting in neurosurgical patients. Curr Opin Anaesthesiol. 2005. Vol.18. P.461-5.
12. Тезисы XXVI Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» 17–19 сентября 2020 г. Российский журнал боли. 2020;18(3-2):5-126.
13. Ferreira Kdos S., Dach F., Speciali J. G. Scar neuromas as triggers for headache after craniotomy: clinical evidence. Arq Neuropsiquiatr. 2012 Mar. Vol.70. № 3. P. 206-9.
14. De Gray L. C., Matta B. F. Acute and chronic pain after craniotomy: review / L.C. De Gray, B.F. Matta //Anaesthesia. 2010. Vol.23. P.551-557.
15. Thibault M. Craniotomy site influences postoperative pain following neurosurgical procedures: a retrospective study/ M. Thibault, F. Girard, R. Moudjijian // Can. J. Anaesth. 2007. Vol.54. P.544-548.
16. Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy / Markovic-Bozic J., Karpe B., Potocnik I. [et al.] // BMC Anesthesiol. 2016. Vol.16. P.4-18.
17. Метод локального фибринолиза в хирургии геморрагического инсульта / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, С. А. Буров, Е. И. Галанкина // Неврологический журнал. 2007.Т.3.С.14-18.
18. Newly developed endoscopic instruments for the removal of intracerebral hematoma / T. Nishihara, K. Nagata, S. Tanaka [et al.] // Neurocrit Care. 2005.Vol.2.№ 1.P.67-74.
19. Schaller B. Headache after removal of vestibular schwannoma via the retrosigmoid approach: a long-term follow-up study / B. Schaller, A. Baumann // Otolaryngol Head Neck Surg. 2003. Vol.128. № 3. P.387-395.
20. Сарибекян, А. С. Хирургическое лечение геморрагического инсульта методом пункционной аспирации и локального фибринолиза. – М. : Летопись, 2009. С.131-144.
21. Immediate post-craniotomy headache / de Oliveira Ribeiro Mdo C., Pereira C. U., Sallum A. M. [et al.] // Cephalalgia. 2013 Aug.Vol.33. № 11. P.897-905.
22. Yasushi Shibata. Persistent post-craniotomy headache: A three-case series/ Interdisciplinary Neurosurgery. 2020 March. Vol.19. P.1-3.
23. Lutman B., Bloom J., Nussenblatt B., Romo V. Curr Pain Headache Rep. 2018 Aug. Vol.22 (10). P.69-71.
24. Saramma P. P., Mathew R. Assessment of post-operative pain and its management among patients undergoing craniotomy. Nurs J India. 2013. Vol.104. № 3. P.101-3.
25. Harner S. G., Beatty C. W., Ebersold M. J. Impact of cranioplasty on headache after acoustic neuroma removal. Neurosurgery. 1995. Vol. 36. P.1097-1117.
26. Локальный фибринолиз нетравматических интратимозговых и интратимозговых кровоизлияний / Пилипенко Ю. В., Элиава Ш. Ш., Шехтман О. Д., Хейреддин А. С. // Журнал вопросы нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко. 2012. Т. 76. № 6 С. 3-13.

27. Regional scalp block for postcraniotomy analgesia: a systemic review and meta-analysis / Gulfoyle M. R., Helmy A., Duane D., Hutchinson P. J. A. // Anesth Analg. 2013. Vol.116. P.1093–102.
28. Prospective assessment of postoperative pain after craniotomy / Mordhorst C., Latz B., Kerz T, [et al.] // J Neurosurg Anesthesiol. 2010. Vol. 22. P. 202–6.
29. Lai L. T., Ortiz-Cardona J. R., Bendo A. A. Perioperative pain management in the neurosurgical patient. Anesthesiol Clin. 2012. Vol.30. P.347–67.
30. Rocha-Filho P. A. Post-craniotomy headache: a clinical view with a focus on the persistent form. Headache. 2015 May. Vol.55. № 5. P.733-8.

Сведения об авторах:

Д.Д. Масютина — врач-невролог
М.Ю. Гончаров — кандидат медицинских наук

Information about the authors

D.D. Masyutina — Neurologist
M.Ju. Goncharov — MD

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

Статья поступила в редакцию 30.09.2021; одобрена после рецензирования 22.12.2021;
принята к публикации 27.12.2021.
The article was submitted 30.09.2021; approved after reviewing 22.12.2021;
accepted for publication 27.12.2021.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

О.В. Сафронов¹, Э.А. Казачкова², Е.Л. Казачков³, Л.Е. Сафронова⁴, И.В. Сафронова⁵

^{1-3, 5} ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

⁴ ООО Многопрофильный медицинский центр «Дельфин», Челябинск, Россия

¹ docsafronov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6843-0937>

² doctorkel@narod.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>

³ doctorkel@narod.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>

⁴ lmel@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7643-4310>

⁵ safronova94@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3604-9319>

Аннотация

Введение. В настоящее время большое внимание уделяется влиянию различных внешних факторов и состояния здоровья на формирование особенностей течения различных заболеваний, то есть патоморфозу в клиническом (узком) смысле. **Цель исследования** — сравнительный анализ медико-социального портрета и клинических особенностей пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии в когортах 2016–2018 и 2006–2008 гг. в свете учения о патоморфозе. **Материалы и методы.** Для исследования проблемы ГЭ без атипии с точки зрения учения о патоморфозе проведено ретроспективное изучение медико-социального портрета и клинических особенностей ГЭ без атипии у 52 пациенток, наблюдавшихся в 2016–2018 гг. (1 группа), и 52 женщин, проходивших лечение в связи с этим заболеванием в 2006–2008 году (2 группа). **Результаты.** Для современных пациенток с ГЭ без атипии характерен более ранний возраст формирования заболевания, особенности становления менструальной функции (более позднее менархе), особенности соматического статуса (преобладание болезней мочевыделительной системы и пищеварительного тракта), преобладание невоспалительных болезней половых органов над инфекциями, передаваемыми половым путем, невысокий паритет, осложненное течение родов (увеличение доли преждевременных родов). Основным клиническим проявлением ГЭ без атипии стали обильные менструальные кровотечения (ОМК). **Обсуждение.** Полученные нами данные о клинической картине ГЭ без атипии и высокой частоте сочетания ГЭ с хроническим эндометритом совпадают с результатами других современных исследований. Однако в настоящее время в клинической картине ГЭ наряду с ОК мы наблюдаем тенденцию к увеличению частоты бессимптомного течения ГЭ, а выявленная высокая частота сочетания ГЭ с хроническим эндометритом подтверждает выводы ряда исследователей о важной роли хронического эндометрита в формировании ГЭ. **Заключение.** Вышеизложенные особенности медико-социального портрета и клинического течения ГЭ без атипии можно трактовать как патоморфоз в клиническом (узком) смысле.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, патоморфоз, аномальные маточные кровотечения, патология эндометрия, хронический эндометрит.

Для цитирования: Медико-социальный портрет и клинические особенности пациенток с гиперплазией эндометрия / О. В. Сафронов, Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков [и др] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 43-50. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-43-50>.

@ Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Сафронова Л.Е., Сафронова И.В.

MEDICAL AND SOCIAL PORTRAIT AND CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIAO.V. Safronov ¹, E.A. Kazachkova ², E.L. Kazachkov ³, L.E. Safronova ⁴, I.V. Safronova ⁵^{1-3, 5} South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia⁴ Multidisciplinary medical center Dolphin, Chelyabinsk, Russia¹ docsafronov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6843-0937>² doctorkel@narod.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>³ doctorkel@narod.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>⁴ lmel@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7643-4310>⁵ safronova94@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3604-9319>**Abstract**

Introduction. Today more and more attention is paid to the influence of various external factors and health status on the development of specific features of the course of different diseases, that is to the pathomorphosis in its clinical (narrow) sense. **The aim of the study** was comparative analysis of the medical and social profile and clinical features of the patients with endometrial hyperplasia (EH) without atypia in the cohorts of 2016-2018 and 2006-2008 in the light of the pathomorphosis study. **Materials and methods.** A retrospective study of medical and social profile and clinical features of EH without atypia has been performed in 52 patients who were under observation in 2016 — 2018 (1st group) and in 52 women who underwent medical treatment of this disease in 2006-2008 (2nd group) to investigate the problem of EH without atypia from the point of view of the pathomorphosis study. **Results.** The following are the characteristic features of today's patients with EH without atypia: younger age of disease development, specific formation of menstrual function (a later menarche), specific somatic status (predominance of the diseases of the urinary system and gastrointestinal tract), predominance of non-inflammatory diseases of the reproductive organs over sexually transmitted infections, low parity, complicated course of labor (increase in the proportion of premature delivery). Heavy menstrual bleeding (HMB) was the main clinical manifestation of the EH without atypia. **Discussion.** Our data on the clinical picture of EH without atypia and the high frequency of the combination of EH with chronic endometritis coincide with the results of other modern studies. However, at present, in the clinical picture of EH, along with HMB, we observe a tendency to an increase in the frequency of asymptomatic EH, and the revealed high frequency of the combination of EH with chronic endometritis confirms the conclusions of a number of researchers about the important role of chronic endometritis in the formation of EH. **Conclusions.** The above stated specific features of the medical and social profile and clinical course of the EH without atypia could be interpreted as pathomorphosis in the clinical (narrow) sense.

Keywords: endometrial hyperplasia, pathomorphosis, abnormal uterine bleeding, chronic endometritis.

For citation:

Medical and social portrait and clinical features of patients with endometrial hyperplasia / O. V. Safronov, E. A. Kazachkova, E. L. Kazachkov, [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 43-50. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-43-50>.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — морфологические изменения слизистой оболочки матки, характеризующиеся нефизиологической пролиферацией желез с различными вариациями фенотипических свойств клеток и увеличением железисто-стромального соотношения более 1 [1, 2].

ГЭ является важным фактором риска злокачественной трансформации эндометрия, приводит к формированию бесплодия, аномальных маточных кровотечений (АМК), которые существенно снижают качество жизни женщин [3-11]. Частота выявления ГЭ в течение последних лет не снижается и составляет от 3 до 14,7%. Среди всех типов ГЭ преобладает ГЭ без атипии. Ее доля в структуре ГЭ составляет до 70% [1, 3, 11, 12, 13, 14, 15].

Социальные, медицинские, экологические, поведенческие и другие факторы меняют состояние соматического и репродуктивного здоровья женщин [16], приводят к изменению клинико-морфологических проявлений болезней, то есть к патоморфозу в клиническом (узком) смысле [17]. В научной литературе освещены вопросы пато-

морфоза воспалительных заболеваний матки и придатков [18], самопроизвольного аборта [19, 20], пороков сердца у беременных женщин, в тоже время анализ ГЭ без атипии с точки зрения учения о патоморфозе не проводился [21, 22].

Цель исследования — сравнительный анализ медико-социального портрета и клинических особенностей пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии в когортах 2016–2018 гг. и 2006–2008 гг. в свете учения о патоморфозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения проблемы ГЭ без атипии с точки зрения учения о патоморфозе проведено ретроспективное исследование медико-социального портрета и клинических особенностей ГЭ без атипии у 52 пациенток, наблюдавшихся в 2016–2018 годах (1 группа), и 52 женщин, проходивших лечение в связи с этим заболеванием в 2006-2008 годах (2 группа). Исследование проводили на кафедре акушерства и гинекологии, кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии включения: пациентки с ГЭ без атипии, диагностированной при гистологическом исследовании биоптатов эндометрия.

Критерии исключения: пациентки с аденомиозом, миомой матки, полипами эндометрия, ГЭ с атипией, цервикальной интраэпителиальной неоплазией, злокачественными новообразованиями, послеродовыми и послеабортными осложнениями.

Изучены данные медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (N 025/у), и протоколы прижизненных патологоанатомических исследований биопсийного (операционного) материала (форма № 014-1/у).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 18.05.19).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием электронных таблиц Microsoft Excel версия 16.49. Проверка нормальности распределения произведена с использованием критерия Пирсона. Для описания данных были использованы средняя арифметическая величина (M) и стандартное отклонение (SD). Для оценки статистически значимых различий использован t-критерий Стьюдента. При величине $p \leq 0,05$ отличия рассматривали как статистически значимые. В тех случаях, когда рассчитанный критерий значимости был меньше 0,0001, в таблицах указывали $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных показал, что средний возраст женщин с ГЭ в 2016–2018 г. был статистически значимо меньше и составил — $37,88 \pm 2,48$ лет, в 2006–2008 г. — $46,71 \pm 2,04$ лет ($p < 0,001$). В 1 группе статистически значимо чаще — 25 (48,08%) наблюдений, чем во 2 группе — 4 (7,69%), встречались пациентки в возрасте 26–35 лет ($p < 0,001$). В то же время количество женщин, в возрасте 46–55 лет в 1 группе было в 2 раза меньше, чем во 2 группе — 14 (26,92%) и 30 (57,69%) соответственно ($p = 0,001$). Число пациенток в возрасте до 25 лет, 36–45 лет и старше 56 лет в исследуемых группах статистически значимо не различалось и составило в 1 группе — 0 (0,00%), 12 (23,08%), 6 (11,54%), во 2 группе — 3 (5,77%), 9 (17,31%), 1 (1,92%) соответственно.

Пациентки сравниваемых групп были сопоставимы по уровню образования. Большинство женщин имели высшее образование, а число женщин, занятых физическим трудом, служащих и неработающих в 1 и 2 группах было практически одинаковым ($p = 0,365$, $p = 0,183$, $p = 1,000$). Социальный статус пациенток характеризовался преобладанием и в 1, и во 2 группах служащих — 41 (78,85%) и 37 (71,15%) наблюдений соответственно.

Анализ структуры и частоты встречаемости соматической патологии у пациенток с ГЭ показал (табл. 1), что у женщин 1 группы в меньшем количестве случаев наблюдались сердечно-сосудистые заболевания. Так, гипертоническая болезнь выявлялась статистически значимо реже в 1 группе, чем во 2 ($p < 0,001$). Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни, встречались только у пациенток 2 группы — 3 (5,77%) и 1 (1,92%) случаев соответственно ($p = 0,079$, $p = 0,315$). В 1 группе было статистически значимо меньше женщин с

пневмонией и хроническим тонзиллитом в анамнезе ($p < 0,001$), чаще наблюдались такие заболевания мочевыделительной системы, как цистит ($p = 0,041$), а также болезни органов пищеварения ($p = 0,05$).

За 10 лет средний возраст менархе у пациенток с ГЭ статистически значимо увеличился и составил $13,56 \pm 0,35$ в 1 группе и $12,88 \pm 0,33$ лет во 2 группе ($p = 0,006$). Достоверно уменьшился возраст начала половой жизни. Так, в 2006–2008 году он составлял $20,67 \pm 0,58$, в 2016–2018 году — $18,73 \pm 0,84$ лет ($p < 0,001$). Сексуальный дебют вне брака в возрасте до 18 лет отмечался у большего количества пациенток 1 группы — 15 (28,85%) ($p < 0,001$).

Пациентки 1 группы имели в анамнезе статистически значимо меньшее количество беременностей — 0–5 (в среднем $1,52 \pm 0,68$), чем пациентки 2 группы — 0–10 (в среднем $3,98 \pm 0,684$) ($p < 0,001$) (табл. 2). За 10 лет статистически значимо увеличилось число женщин с ГЭ, не имевших в анамнезе беременностей и родов — с 2 (3,85%) до 19 (36,54%) и с 5 (9,62%) до 27 (51,92%) случаев ($p < 0,001$, $p < 0,001$), уменьшилось количество пациенток с более чем двумя беременностями и родами — с 45 (86,54%) до 21 (40,38%) и с 28 (53,85%) до 10 (19,23%) наблюдений соответственно ($p < 0,001$, $p < 0,001$). В анамнезе женщин 1 группы наблюдались преждевременные роды — 4 (7,69%) случая и несостоявшийся выкидыш — 5 (9,62%) наблюдений, в то время как у пациенток 2 группы этих осложнений беременности отмечено не было ($p = 0,041$, $p = 0,022$). Женщины 1 группы имели в анамнезе 0–3 медицинских аборта (в среднем $0,54 \pm 0,23$). Это было статистически значимо меньше, чем у пациенток 2 группы, имевших 0–8 (в среднем $2,13 \pm 0,56$) медицинских абортов ($p < 0,001$). В течение 10 лет более чем в два раза с 13 (25,00%) до 34 (65,38%) увеличилось количество женщин, не имевших медицинских абортов ($p < 0,001$), в 3 раза с 28 (53,85%) до 9 (17,31%) уменьшилось число женщин с двумя абортами в анамнезе ($p < 0,001$). Также у современных пациенток с ГЭ была отмечена тенденция к снижению частоты самопроизвольных выкидышей. Внематочная беременность наблюдалась у практически одинакового количества женщин 1 и 2 групп ($p = 0,695$).

Данные о методах контрацепции пациенток с ГЭ представлены в табл. 3. Проведенный анализ показал, что за 10 лет статистически значимо уменьшилось число женщин, использовавших календарный метод и внутриматочные контрацептивные средства — с 9 (17,31%) до 1 (1,92%) и с 15 (28,85%) до 5 (9,62%) случаев соответственно ($p = 0,008$, $p = 0,013$), увеличилось количество пациенток, применяющих барьерный метод контрацепции и гормональные контрацептивы — с 13 (25,00%) до 28 (53,85%) и с 4 (7,69%) до 12 (23,08%) соответственно ($p = 0,003$, $p = 0,03$).

Данные о структуре и частоте встречаемости гинекологических заболеваний в анамнезе у пациенток с ГЭ свидетельствуют о том, что с 2006–2008 по 2016–2018 годы статистически значимо уменьшилось число женщин, имевших инфекции, передаваемые половым путем — с 21 (40,38%) до 4 (7,69%) ($p < 0,001$), увеличилось количество женщин с невоспалительными болезнями половых органов с 7 (13,46%) до 24 (46,15%) ($p < 0,001$), синдромом поликистозных яичников до 4 (7,69%) ($p = 0,041$), бесплодием с 3 (5,77%) до 19 (36,54%)

($p < 0,001$) (табл. 4). При этом в структуре женского бесплодия у женщин в когорте 2016-2018 годов преобладала маточная форма бесплодия, обусловленная хроническим эндометритом (42,10%), у 31,55% имело место эндокринное бесплодие, у 26,32% — трубно-перитонеальное. У женщин с ГЭ в когорте 2006-2008 годов бесплодие было обусловлено овуляторной дисфункцией яичников. Следует отметить тенденцию к увеличению частоты регистрации воспалительных заболеваний половых органов у пациенток с ГЭ на современном этапе.

Анализ анамнестических данных не выявил существенной разницы в структуре и частоте оперативных вмешательств, проведенных ранее у женщин 1 и 2 групп (табл. 5). Обращает на себя внимание тот факт, что 9 (17,31%) пациенток 1 группы и 10 (19,23%) — 2 группы уже имели в анамнезе внутриматочные вмешательства в связи с гинекологической патологией (ГЭ, полип эндометрия).

Таблица 1

Структура и частота встречаемости соматической патологии у пациенток с ГЭ

Вид соматической патологии (код МКБ-10)	2016–2018 гг. 1 группа, n=52		2006–2008 гг. 2 группа, n=52		P
	абс.	%	абс.	%	
Гипертоническая болезнь (I10-I15)	2	3,85	16	30,77	<0,001
Ишемическая болезнь сердца (I20-I25)	0	0,00	3	5,77	0,079
Цереброваскулярные болезни (I60-I69)	0	0,00	1	1,92	0,315
Варикозное расширение вен нижних конечностей (I83)	4	7,69	1	1,92	0,169
Грипп и пневмония (J18), хронический тонзиллит (J35.0)	6	11,54	23	44,23	0,0002
Хронические болезни нижних дыхательных путей (J41, J44, J45, A15)	0	0,00	3	5,77	0,079
Болезни органов пищеварения (K25, K26, K29, K52.2)	11	21,1	4	7,69	0,05
Болезни печени (D18.0, V18)	2	3,85	3	5,77	0,647
Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (K81.1, K80.0, K85)	4	7,69	5	9,62	0,727
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3)	6	11,54	2	3,85	0,141
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (N11)	8	15,38	4	7,69	0,219
Мочекаменная болезнь (N20.0)	1	1,92	1	1,92	1,000
Другие болезни мочевыделительной системы (N30.0)	4	7,69	0	0,00	0,041
Ожирение (E66.0)	3	5,77	1	1,92	0,308
Сахарный диабет II типа (E11)	2	3,85	2	3,85	1,000
Болезни щитовидной железы (E04.0, E06.3, E04.2, E02, E06)	4	7,69	7	13,46	0,339
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D53)	3	5,77	1	1,92	0,308

Таблица 2

Данные репродуктивного анамнеза пациенток с ГЭ

Репродуктивные показатели	2016–2018 гг. 1 группа, n=52		2006–2008 гг. 2 группа, n=52		P
	абс.	%	абс.	%	
Не имели беременности	19	36,54	2	3,85	<0,001
1 беременность	12	23,08	5	9,62	0,063
2 и больше беременностей	21	40,38	45	86,54	<0,001
Не имели родов	27	51,92	5	9,62	<0,001
1 родоразрешение (O80-O84)	15	28,85	19	36,54	0,403
2 и более родоразрешений (O80-O84)	10	19,23	28	53,85	<0,001
Преждевременные роды (O60)	4	7,69	0	0,00	0,041
Не имели медицинских аборт (O04)	34	65,38	13	25,00	<0,001
1 медицинский аборт (O04)	9	17,31	11	21,15	0,619
2 и более медицинских абортов (O04)	9	17,31	28	53,85	<0,001
1 самопроизвольный аборт (O03)	3	5,77	8	15,38	0,111
2 и более самопроизвольных аборта (O03)	0	0,00	2	3,85	0,153
Несостоявшийся выкидыш (O02.1)	5	9,62	0	0,00	0,022
Внематочная беременность (O00)	3	5,77	4	7,69	0,695

Таблица 3

Методы контрацепции пациенток с ГЭ

Метод контрацепции	2016–2018 гг. 1 группа, n=52		2006–2008 гг. 2 группа, n=52		P
	абс.	%	абс.	%	
Не использовала	12	23,08	13	25,00	0,818
Календарный метод	1	1,92	9	17,31	0,008
Прерванный половой акт	3	5,77	0	0,00	0,079
Презервативы	28	53,85	13	25,00	0,003
Спермициды	3	5,77	3	5,77	1,000
Внутриматочные средства контрацепции	5	9,62	15	28,85	0,013
Комбинированные гормональные контрацептивы	12	23,08	4	7,69	0,03

Таблица 4

Структура и частота встречаемости гинекологических заболеваний у пациенток с ГЭ

Вид гинекологической патологии (код МКБ-10)	2016–2018 гг. 1 группа, n=52		2006–2008 гг. 2 группа, n=52		P
	абс.	%	абс.	%	
Воспалительная болезнь шейки матки (N72)	15	28,85	10	19,23	0,251
Воспалительные болезни женских тазовых органов (N70, N71, N70.1, N75.1)	39	75,00	33	63,46	0,061
Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (A56, A63.8)	4	7,69	21	40,38	<0,001
Женское бесплодие (N97)	19	36,54	3	5,77	<0,001
Невоспалительные болезни половых органов (N84.0, N84.1, N85.0)	24	46,15	7	13,46	<0,001
Невоспалительные поражения яичника, маточной трубы и широкой связки матки (N83.0, N83.1)	4	7,69	5	9,62	0,727
Синдром поликистоза яичников (E28.2)	4	7,69	0	0,00	0,041
Доброкачественная дисплазия молочной железы (N60.1)	6	11,54	2	3,85	0,141

Таблица 5

Структура и частота оперативных вмешательств в анамнезе у пациенток с ГЭ

Вид оперативного вмешательства	2016–2018 гг. 1 группа, n=52		2006–2008 гг. 2 группа, n=52		P
	абс.	%	абс.	%	
Операции на маточных трубах (O00, N75.1)	3	5,77	4	7,69	0,695
Операции на яичниках (N83.0, N83.1)	1	1,92	1	1,92	1,000
Операции при спаечном процессе брюшной полости (N73.6, N99.4, N97)	0	0,00	1	1,92	0,315
Внутриматочные вмешательства в связи с гинекологической патологией (N84.0, N84.1, N85.0, N97)	9	17,31	10	19,23	0,799
Операции на молочной железе (D24, C50)	0	0,00	2	3,85	0,153
Кесарево сечение (O82)	5	9,62	5	9,62	1,000

Таблица 6

Клинические проявления ГЭ

Клинические проявления	2016–2018 гг. 1 группа, n=52		2006–2008 гг. 2 группа, n=52		P
	абс.	%	абс.	%	
АМК	36	69,23	36	69,23	1,000
Постменопаузальные кровотечения	1	1,92	6	11,54	0,05
Женское бесплодие (N97)	3	5,77	1	1,92	0,295
Бессимптомное течение	12	23,08	9	17,31	0,251

Типы АМК у пациенток с ГЭ

Тип АМК (код МКБ 10)	Общее количество пациенток с АМК в группах				P
	2016–2018 гг. 1 группа, n=52		2006–2008 гг. 2 группа, n=52		
	абс.	%	абс.	%	
АМК по типу ОМК (N92.0)	7	19,44	1	2,78	0,024
АМК по типу ММК (92.3)	5	13,89	5	13,89	1,000
АМК по типу нерегулярных обильных маточных кровотечений (N92.1)	24	66,67	30	83,33	0,102

Таблица 8

Оперативное лечение, проведенное у пациенток с ГЭ

Вид оперативного вмешательства	2016–2018 гг. 1 группа, n=52		2006–2008 гг. 2 группа, n=52		P
	абс.	%	абс.	%	
Диагностическое выскабливание стенок полости матки	0	0,00	37	71,15	p<0,001
Гистероскопия с вакуумной аспирацией эндометрия	51	98,08	0	0,00	p<0,001
Радикальное оперативное лечение (субтотальная и тотальная гистерэктомия с/без придатков)	1	1,92	15	28,85	p<0,001

Наиболее частым симптомом ГЭ в обеих группах были АМК, они наблюдались у одинакового количества пациенток 1 и 2 групп — по 36 (69,23%) случаев. Постменопаузальные кровотечения чаще встречались во 2 группе — 6 (11,54%), чем в 1 группе — 1 (1,92%) (p=0,05). ГЭ являлась причиной бесплодия у 3 (5,77%) пациенток 1 группы и у 1 (1,92%) — во 2 группе (p=0,295). В течение 10 лет отмечается тенденция к увеличению количества женщин с ГЭ без клинических проявлений. Их число возросло почти в 1,5 раза — с 9 (17,31%) во 2 группе до 12 (23,08%) — в 1 группе (p=0,251). ГЭ у этих пациенток была выявлена при ультразвуковом исследовании органов малого таза (табл. 6).

У женщин с ГЭ выявлены 3 типа АМК: обильные менструальные кровотечения (ОМК), межменструальные кровотечения (ММК) и нерегулярные обильные маточные кровотечения (табл. 7). Наиболее часто у пациенток с ГЭ наблюдалось АМК по типу нерегулярных обильных маточных кровотечений — у 24 (66,67%) женщин 1 группы и у 30 (88,33%) — 2 группы. Количество пациенток с этим типом АМК за 10 лет уменьшилось в 1,2 раза, однако разница была статистически не значимой (p=0,1025). Количество женщин с ММК в 1 и 2 группах было одинаковым — по 5 (13,89%) наблюдений. В течение 10 лет статистически значимо увеличилось число пациенток с АМК по типу ОМК — с 1 (2,78%) во 2 группе до 7 (19,44%) в 1 группе (p=0,024).

Наиболее часто используемым методом хирургического лечения ГЭ в настоящее время является внутриматочное оперативное вмешательство с применением современных гистероскопических технологий, которое применяли у 51 (98,08%) пациентки 1 группы (табл. 8). Гистероскопия позволила более точно определиться с видом внутриматочной патологии и провести прицельное удаление эндометрия. Методом удаления эндометрия во всех случаях служила вакуумная аспирация. Во 2 группе у 37 (71,15%) женщин эндометрий удалялся без визуального контроля путем диагностического выскабливания стенок полости матки. Число радикальных оперативных вмешательств (субтотальная, тотальная гистерэктомия)

у женщин с ГЭ за 10 лет статистически значимо снизилось — с 15 (28,85%) до 1 (1,92%) (p<0,001).

Проведенный анализ результатов патоморфологических исследований эндометрия показал, что изолированная форма ГЭ у пациенток 1 и 2 групп была зарегистрирована в 13 (25,00%) и 19 (36,54%) случаях, а сочетание ГЭ с хроническим эндометритом — у 39 (75,00%) и 33 (63,46%) женщин (p=0,061).

Частота рецидивирования ГЭ в 1 и 2 группах статистически значимо не различалась и наблюдалась у 6 (11,54%) пациенток 1 группы и у 4 (7,69%) — во 2 группе (p=0,506).

ОБСУЖДЕНИЕ

В современных источниках литературы есть сведения о патоморфозе некоторых гинекологических заболеваний. Изменения соматического и репродуктивного здоровья женщин, происходящее в настоящее время под влиянием социальных, экологических, медицинских и ряда других факторов, могут определять особенности клиники ГЭ без атипии, современные подходы к лечению этого заболевания.

Проведенное нами исследование показало, что современные пациентки с ГЭ без атипии имеют статистически значимые отличия медико-социальных характеристик и клинического течения заболевания по сравнению с когортой женщин 2006–2007 годов. Так, для них характерен более молодой возраст манифестации ГЭ: у 48,08% женщин он составляет 26–35 лет, в то время как десятилетие назад в раннем репродуктивном возрасте находились только 7,6% пациенток. При этом согласно литературным данным, наиболее часто ГЭ встречается в возрасте 50–54,1 лет [23].

Существенно изменилось соматическое здоровье женщин. Гипертоническая болезнь и ожирение традиционно рассматриваются как факторы риска формирования ГЭ [24]. Однако у современных пациенток с ГЭ без атипии гипертоническая болезнь наблюдается статистически значимо реже, чем 10 лет назад, а частота встречаемости ожирения и сахарного диабета 2 типа в исследуемых когортах не изменилась. Кроме того, для со-

временных женщин с ГЭ характерна статистически значимо более низкая частота встречаемости хронического тонзиллита и пневмонии, более высокая — болезней мочевыделительной системы и органов пищеварения.

Современные пациентки с ГЭ имеют статистически значимо больший возраст менархе и меньший — коитархе (28,85% вне брака), меньшее количество беременностей, медицинских аборт и родов, при этом каждая вторая женщина не имеет родов вообще, а у 7,7% наблюдаются преждевременные роды. Изменились и контрацептивные предпочтения современных женщин с ГЭ: статистически значимо чаще они используют комбинированные гормональные контрацептивы и презервативы. Изменилась частота встречаемости сопутствующих гинекологических заболеваний: в когорте пациенток 2016–2018 годов статистически значимо реже выявляются инфекции, передаваемые половым путем, чаще — невоспалительные болезни половых органов, синдром поликистозных яичников и бесплодие, имеется тенденция к увеличению частоты встречаемости воспалительных заболеваний органов малого таза.

Полученные нами данные о клинической картине ГЭ без атипичии совпадают с результатами исследований М.Р. Думановской и Г.Е. Чернуха и соавт., которые установили, что ГЭ клинически проявляется нерегулярными обильными маточ-

ными кровотечениями в 60,7%-77,3% случаев [24], однако на современном этапе мы наблюдаем некоторые изменения клинических проявлений ГЭ без атипичии: статистически значимо чаще регистрируются ОМК, имеется тенденция к увеличению частоты бессимптомного течения ГЭ.

Выявленная высокая частота сочетания ГЭ с хроническим эндометритом согласуется с результатами исследований Э.А. Казачковой и соавт., по данным которых сочетанная патология выявляется в 55,6-68,3% случаев [25], и подтверждает выводы Г.Х. Толибовой и соавт. о важной роли хронического эндометрита в формировании ГЭ [15].

Научно-технический прогресс и развитие медицины привели к радикальному изменению лечебно-диагностических технологий при ГЭ: у 98% современных пациенток с ГЭ используются гистероскопические хирургические методы лечения.

ВЫВОДЫ

Наблюдаемые изменения возраста манифестации ГЭ без атипичии, клинических проявлений заболевания, состояния соматического и репродуктивного здоровья современных женщин с ГЭ без атипичии можно трактовать как патоморфоз в клиническом (узком) смысле. Эти изменения необходимо учитывать при диагностике данной патологии и планировании персонализированного подхода к тактике лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий / Думановская М. Р., Чернуха Г. Е., Табеева Г. И., Асатурова А. В. // Акушерство и гинекология. 2021. № 4. С. 23-31.
2. Acta Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review / Travaglini A., Raffone A., Saccone G. [et al.] // *Obstet Gynecol Scand*. 2019. Vol.98, № 9. P. 1086-1099. doi: 10.1111/aogs.13587.
3. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды / Чернуха Г. Е., Асатурова А. В., Иванов И. А., Думановская М. Р. // Акушерство и гинекология. 2018. № 8. С. 129-135.
4. Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/ICSI: A retrospective cross-sectional study / Tian Y., Liu Y., Wang G. [et al.] // *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020. Vol.49, № 9. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468784720301239?via%3Dihub> <https://dx.doi.org/110.1016/j.jogoh.2020.101780>.
5. Rate of signi cantendometrial pathology in women at low risk forendometrial hyperplasia or cancer presenting withabnormal uterine bleeding / Sattanakho P., Kleebkaow P., Sangkomkumhang U. [et al.] // *Pragmat Obs Res*. 2020. Vol.11. P. 13-18. <https://dx.doi.org/110.2147/POR.S240930>.
6. Prediction of endometrial hyperplasia and cancer amongpremenopausal women with abnormal uterine bleeding / Giannella L., Cerami L.B., Setti T. [et al.] // *Biomed Res Int*. 2019. Vol. 2019. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/8598152/> <https://dx.doi.org/10.1155/2019/8598152>.
7. Клинышкова Т. В., Турчанинов Д. В., Фролова Н. Б. Клинико-эпидемиологические аспекты рака тела матки с позиций профилактики рецидивирования гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. 2020. № 1. С. 135-140.
8. Goldstein S. R., Lumsden M. A. Abnormal uterine bleeding in perimenopause // *Climacteric*. 2017. Vol.20, № 5. P. 414-420. doi: 10.1080/13697137.2017.1358921
9. Капитанова О. В., Чечнева М. А. Гиперплазия эндометрия в пери— и постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. № 3. С. 35-40. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202003135>
10. Оценка цитокинового статуса у пациенток с хроническим эндометритом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде / Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Жаркин Н. А. [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. 2020. № 4. С. 762-768.
11. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / Doherty M. T., Sanni O. B., Coleman H. G. [et al.] // *PLoS One*. 2020. Vol.15, № 4. P. e0232231. doi: 10.1371/journal.pone.0232231
12. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases / Capmas P., Pourcelot A.-G., Giral E. [et al.] // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016. Vol.45, № 5. P. 445-450. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.007.
13. Давыдов А. И., Новрузова Н. Х., Стрижаков А. Н. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018. № 4. С. 11-24. doi: 10.20953/1726-1678-2018-4-11-24
14. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / Sanderson P. A., Critchley H. O., Williams A. R. [et al.] // *Hum Reprod Update*. 2017. Vol.23, № 2. P. 232-254. doi: 10.1093/humupd/dmw042
15. Гиперплазия эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом и миомой матки / Толибова Г. Х., Траль Т. Г., Кахиани М. И., Коган И. Ю. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. № 6. С. 90-95. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202006190>
16. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. – в. 2.0. М. : StatusPraesens, 2017. 872 с.
17. Лушников Е. Ф., Абрисиомов А. Д., Учение Я. Л. Раппорта о патоморфозе: прошлое и настоящее // *Архив патологии*. 2013. № 4. С. 62-66.
18. Медведев Б. И., Казачкова Э. А., Казачков Е. Л. Воспалительные заболевания матки и придатков в свете учения о

патоморфозе // Акушерство и гинекология. 2001. № 5. С. 39-42.

19. Воропаева, Е. Е. Самопроизвольный аборт в аспекте учения о патоморфозе // Уральский медицинский журнал. 2011. № 1. С. 95-100.

20. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте / Медведев Б. И., Воропаева Е. Е., Казачков Е. Л., Казачкова Э. А. // Акушерство и гинекология. 2012. № 4/2. С. 97-102.

21. Казачкова Э. А., Казачков Е. Л., Воробьев И. В. Проявления патоморфоза у беременных женщин с пороками сердца // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. № 2. С. 233-239.

22. Беременность и пороки сердца: патоморфоз, клинические аспекты, морфология плаценты: монография / Казачкова Э. А., Казачков Е. Л., Воробьев И. В., Воропаева Е. Е. – Челябинск : Титул, 2018. 144 с.

23. Guideline No.392-Classification and Management of endometrial Hyperplasia / Auclair M. H., Yong P. J., Salvador S. [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. 2019. Vol.41, № 12. P. 1789-1800. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.025.

24. Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения / Чернуха Г. Е., Иванов И. А., Эфендиева З. Н., [и др.] // Гинекология. 2018. Т.20, № 2. С. 14–17.

25. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клинико-морфологические особенности / Казачкова Э. А., Затворницкая А. В., Воропаева Е. Е., Казачков Е. Л. // Уральский медицинский журнал. 2020. № 3 (186). С. 36–41.

Сведения об авторах:

О.В. Сафронов — кандидат медицинских наук, доцент

Э.А. Казачкова — доктор медицинских наук, профессор

Е.Л. Казачков — доктор медицинских наук, профессор

Л.Е. Сафронова — кандидат медицинских наук

И.В. Сафронова — кандидат технических наук, доцент

Information about the authors

Oleg V. Safronov — MD, associate professor

Ella A. Kazachkova — Doctor of Medicine, Professor

Evgeny L. Kazachkov — Doctor of Medicine, Professor

Larisa E. Safronova — MD

Irina V. Safronova — Candidate of Technical Sciences, Associate Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 03.11.2021; одобрена после рецензирования 14.12.2021; принята к публикации 27.12.2021.

The article was submitted 03.11.2021; approved after reviewing 14.12.2021; accepted for publication 27.12.2021.

**ИММУНОФЕРМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ
В ОПУХОЛЕВЫХ СУПЕРНАТАНТАХ У ПАЦИЕНТОК
С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИОМОЙ МАТКИ**И.О. Маринкин ¹, Д.А. Соляников ², А.В. Волчек ³,
Е.С. Михайлова ⁴, Л.А. Пивень ⁵, С.В. Айдагулова ⁶¹⁻⁶ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Новосибирск, Россия
⁶ s.aydagulova@gmail.com**Аннотация**

Введение. Лейомиома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью у женщин, которая сопровождается снижением качества жизни и бесплодием. Несмотря на многочисленные исследования, этиология миомы матки по-прежнему неизвестна. **Цель работы** — изучить эффект поликлональных активаторов на продукцию интерлейкинов и 17-ОН-прогестерона в ткани доминирующего миоматозного узла и перифокального миометрия в условиях применения улипристала ацетата (УА), селективного модулятора прогестероновых рецепторов. **Материалы и методы.** Операционный материал 35 женщин репродуктивного возраста с множественной миомой матки исследован с помощью иммуноферментного (ИФА) анализа (1-я группа — без гормонотерапии, 2-я группа — после применения УА). После определения спонтанной и стимулированной поликлональными активаторами фитогемагглютинином, конканавалином А и липополисахаридом продукции цитокина вычисляли индекс влияния (ИВПА) с последующим статистическим анализом. **Результаты.** У пациенток 1-й группы ИВПА продукции Ил-1 β , Ил-6 и Ил-10 в миоматозном узле и миометрии не имели статистически значимых различий, при этом ИВПА Ил-18 и 17-ОН-прогестерона были выше в миометрии по сравнению с узлом ($p < 0,05$). У пациенток 2-й группы, принимавших УА перед миомэктомией, в миометрии по сравнению с доминантным узлом статистически значимо был выше ИВПА продукции Ил-6 ($p < 0,001$) и Ил-10 ($p = 0,002$). При сравнении узлов и миометрия между группами установлено, что по сравнению с 1-й группой у пациенток после применения УА в супернатантах миоматозных узлов из 5 изученных маркеров статистически значимо снижен ИВПА провоспалительного цитокина Ил-6 ($p = 0,013$). В супернатантах миометрия при применении УА, по сравнению с 1-й группой, выявлены более высокий ИВПА противовоспалительного Ил-10 ($p < 0,001$), а также более низкие показатели провоспалительного Ил-18 ($p < 0,001$). **Обсуждение.** Результаты ИФА свидетельствуют о противовоспалительном влиянии УА на клеточные элементы доминирующих миоматозных узлов и перифокального миометрия, а также подтверждают роль воспаления в патогенезе миомы матки. **Заключение.** Поликлональные активаторы при инкубировании *in vitro* оказали разнонаправленные эффекты на продукцию ряда интерлейкинов и содержание метаболита прогестерона в ткани доминирующего миоматозного узла и перифокального миометрия.

Ключевые слова: миома матки, миометрий, селективный модулятор прогестероновых рецепторов, интерлейкины, иммуноферментный анализ.

Для цитирования: Иммуноферментное исследование содержания интерлейкинов в опухолевых супернатантах у пациенток с множественной миомой матки / И. О. Маринкин, Д. А. Соляников, А. В. Волчек [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 51-56. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-51-56>.

@ Маринкин И.О., Соляников Д.А., Волчек А.В., Михайлова Е.С., Пивень Л.А., Айдагулова С.В.

**ENZYME IMMUNOASSAY OF INTERLEUKIN CONTENT
IN TUMOR SUPERNATANTS IN PATIENTS WITH MULTIPLE UTERINE MYOMA**I.O. Marinkin¹, D.A. Solyanikov², A.V. Volchek³, E.S. Mikhailova⁴, L.A. Piven⁵, S.V. Aidagulova⁶¹⁻⁶ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia⁶ s.aidagulova@gmail.com**Abstract**

Introduction. Uterine leiomyoma is the most common benign tumor in women, which is accompanied by the life quality decrease and infertility. Despite numerous studies, the etiology of uterine myoma is still unknown. **The aim of the study** was to determine the effects of a mixture of polyclonal activators on the interleukin production by dominant myomatous and myometrial tissue samples under treating by ulipristal acetate (UA), a selective modulator of progesterone receptors. **Materials and methods.** Surgical material of 35 reproductive-aged women with multiple uterine myoma (1st group — without hormone therapy, 2nd group — after UA) was studied using enzyme immunoassay analysis. After determining of cytokine production, being spontaneous and stimulated by polyclonal activators phytohemagglutinin, concanavalin A, and lipopolysaccharide, the cytokine production stimulation index (SIPA) was calculated, followed by statistical analysis. **Results.** In patients of the 1st group the SIPA of IL-1 β , IL-6 and IL-10 in the myomatous nodes and myometrium did not differ; at the same time, SIPA of IL-18 and 17-OH-progesterone were statistically higher in the myometrium samples than in the nodes ($p < 0.05$). In patients of the 2nd group, who have been treated by UA before myomectomy, there was a significantly higher SIPA of the IL-6 ($p < 0.001$) and IL-10 ($p = 0.002$) in the myometrium samples, compared with the dominant nodes. When comparing the nodes and myometrium between two groups, it was revealed that, compared with the 1st group, in patients using UA in the supernatants of myomatous nodes, out of 5 studied markers, the SIPA of the pro-inflammatory cytokine IL-6 was down-regulated ($p = 0.013$). In the myometrial supernatants in the 2nd group, there were a higher SIPA of anti-inflammatory IL-10 ($p < 0.001$), as well as the lower levels of pro-inflammatory IL-18 ($p < 0.001$). **Discussion.** The results of study demonstrate the anti-inflammatory effect of UA on the cellular elements of the dominant myomatous nodes and perifocal myometrium, and also confirm the role of inflammation in the pathogenesis of uterine fibroids. **Conclusion.** Polyclonal activators during in vitro incubation, had multidirectional effects on the production of some interleukins and the content of the progesterone metabolite in the tissue of the dominant myomatous node and perifocal myometrium.

Keywords: uterine myoma, myometrium, selective progesterone receptor modulator, interleukins, enzyme immunoassay.

For citation:

Enzyme immunoassay of interleukin content in tumor supernatants in patients with multiple uterine myoma / I. O. Marinkin, D. A. Solyanikov, A. V. Volchek [et al.] // Ural medical journal. – 2021/ – Vol. 20 (6). – P. 51-56. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-51-56>.

ВВЕДЕНИЕ

Лейомиома (или фибромиома) матки, являющаяся самой распространенной доброкачественной опухолью у женщин, возникает в результате клональной пролиферации активированных гладкомышечных клеток миометрия [1, 2]. Относительно медленная скорость пролиферации клеток опухоли редко имеет фатальные последствия для пациентки, однако наличие множественных миоматозных узлов резко снижает качество жизни и репродуктивное здоровье, сопровождаясь бесплодием и привычным невынашиванием беременности [3, 4, 5]. Кроме того, в некоторых случаях лейомиомы вызывают множество симптомов, в том числе аномальные маточные кровотечения, тазовую боль, дисфункцию мочевого пузыря и кишечника и в экономически развитых странах являются наиболее частым показанием для гистерэктомии. Операция проводится при наличии строгих показаний, лечением первой линии считается медикаментозная терапия [6, 7].

Клетки лейомиом чувствительны к стероидным гормонам, установлены биохимические, гистологические и клинические доказательства

решающей роли прогестерона и гестагенов в патогенезе миом, что лежит в основе медикаментозного лечения [8]. Относительно новый препарат улипристала ацетат (УА) является селективным модулятором прогестероновых рецепторов в клетках миометрия и эндометрия. Из-за молекулярной мимикрии с прогестероном УА при взаимодействии с его рецепторами может индуцировать репрессирующие или активирующие эффекты, что зависит от конформационных изменений рецептора, а также от наличия дополнительных факторов, в том числе уровня других гормонов и цитокинов [9]. Изучение эффектов УА, модулирующего патологический процесс, способствует дальнейшему изучению патогенеза лейомиомы [10, 11]. При развитии опухолей межклеточные взаимодействия осуществляются с помощью сигнальных молекул, продуцируемых и трансформированными клетками, и элементами опухолевого микроокружения. Для оценки цитокин-продуцирующего потенциала в пределах тканевого образца наиболее показательным является соотношение спонтанной и экзогенно индуцированной продукции цитокинов, в том числе неспецифической, с помо-

цию поликлональных активаторов, что позволяет нивелировать различия между содержанием клеток в изучаемом опухолевом образце.

Нами было показано, что применение УА пациентками репродуктивного возраста по стандартной схеме перед оперативным лечением вызывает снижение продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) клетками миоматозных узлов, но не влияет на перифокальный миометрий [12]. Несмотря на многочисленные исследования, этиология данной опухоли по-прежнему неизвестна [13].

Цель работы — изучить эффект поликлональных активаторов на продукцию интерлейкинов и 17-ОН-прогестерона в ткани доминирующего миоматозного узла и перифокального миометрия в условиях применения улипристала ацетата (УА), селективного модулятора прогестероновых рецепторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено комплексное рандомизированное неконтролируемое исследование 35 пациенток репродуктивного возраста с клиническим диагнозом «множественная миома матки», прооперированных в гинекологическом отделении ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Исследование одобрено Этическим комитетом Государственной Новосибирской областной клинической больницы (протокол № 3 от 28.11.2013). Критерии включения в исследование: диагностированные миоматозные узлы в матке с клиническими показаниями к оперативному лечению [14], репродуктивный возраст, уровень фолликулостимулирующего гормона ≤ 12 мЕд/мл и информированное согласие пациентки. Критерии невключения: проявления пременопаузы, возраст старше 45 лет, опухолевые процессы и декомпенсированные соматические заболевания. Критерии исключения: выраженный отек ткани узла, выраженные дегенеративные изменения до частичного некроза макроскопически, а также в плановом гистологическом исследовании; узлы аденомиоза; ткань миоматозного узла с подтвержденным гистологически неопластическим процессом (саркома).

Обследование пациенток включало в себя общеклинические и инструментальные методы; изучены жалобы, акушерско-гинекологический анамнез и экстрагенитальная патология. Первую группу (контрольную) составили 23 пациентки $40,5 \pm 3,4$ лет без гормонального лечения, вторую группу — случайно выбранные 12 женщин $39,5 \pm 3,3$ лет ($p = 0,62$), которым перед операцией для снижения риска кровопотери был рекомендован прием УА (Эсмия®) по стандартной схеме, — ежедневно в течение трех месяцев в дозе 5 мг.

В каждом клиническом наблюдении при лапароскопической миомэтомии из доминантного узла и внешне интактного перифокального миометрия стерильными инструментами иссекали два макроскопически идентичных фрагмента объемом по 4 мм³ и помещали во флаконы с 2 мл питательной среды, нагретой в термостате до 37°C; при этом в один из флаконов были добавлены поликлональные активаторы: 4 мкг/мл фитогемагглютинаина, 4 мкг/мл конканавалина А и 2 мкг/мл липополисахарида. Затем образцы узлов и миометрия инкубировали в термостате при 37°C в течение трех суток. После окончания инкубации

образцы ткани фиксировали в 10%-м забуференном формалине, супернатанты аликвотировали, хранили при -80°C и использовали для исследования цитокинпродуцирующего потенциала клеток с помощью твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА). Исследовали спонтанный (базовый) и стимулированный поликлональными активаторами уровень продукции интерлейкинов (Ил-1, Ил-6, Ил-10, Ил-18) и 17-ОН-прогестерона клеточными элементами опухолевых узлов и перифокальной интактной ткани миометрия, содержащиеся в супернатантах, с помощью наборов «Цитокин-Стимул-Бест» производства ЗАО «Вектор-Бест» по инструкции производителя.

Абсолютное содержание изучаемых молекул использовали для расчета индекса влияния поликлональных активаторов (ИВПА), который выражали в условных единицах и высчитывали как соотношение уровней стимулированной и базовой (спонтанной) продукции цитокина [15]. При статистическом анализе использовали метод непараметрической статистики U-критерий Манна-Уитни, поскольку для полученных данных не было доказано нормальное распределение. Значения ИВПА представлены на графиках в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациенток с множественной миомой матки аномальные маточные кровотечения сопровождалась тазовой болью и анемией средней степени тяжести, варьируя по степени тяжести. После оперативного лечения пациентки 1-й группы отметили улучшение самочувствия. Пациентки 2-й группы, применявшие УА в течение трех месяцев перед миомэтомией, после операции характеризовались более высоким ($p = 0,002$) содержанием гемоглобина в клиническом анализе крови ($116,0 \pm 4,2$ г/л) по сравнению с показателями 1-й группы ($101,3 \pm 4,1$ г/л), причем такая динамика отмечена и другими исследователями [16].

В миоматозных узлах по сравнению с нормальной тканью миометрия изменена активность ряда иммунокомпетентных клеток, влияющих на сигнальные процессы, о чем свидетельствовали различия в продукции цитокинов и метаболизме прогестерона. По данным ИФА супернатантов операционного материала, у пациенток 1-й группы (без применения УА до оперативного лечения) ИВПА на продукцию Ил-18 (рис. 1) и содержания 17-ОН-прогестерона (рис. 2) был выше в миометрии по сравнению со средой инкубации доминантного миоматозного узла тех же пациенток ($p = 0,046$ и $p = 0,049$ соответственно). При этом показатели ИВПА на продукцию Ил-1 β , Ил-6 и Ил-10 не имели статистически значимых различий между нормальной тканью и опухолью.

У пациенток 2-й группы, принимавших УА перед миомэтомией, в миометрии по сравнению с доминантным узлом тех же пациенток статистически значимо был выше ИВПА на продукцию Ил-6 ($p < 0,001$) и Ил-10 ($p = 0,002$) (рис. 3 и 4).



Рис. 1. ИВПА на продукцию Ил-18 клетками перифокального миометрия у пациенток 1-й группы без предоперационной терапии статистически значимо ($p = 0,046$) превышает показатель миоматозного узла (U-критерий Манна-Уитни)

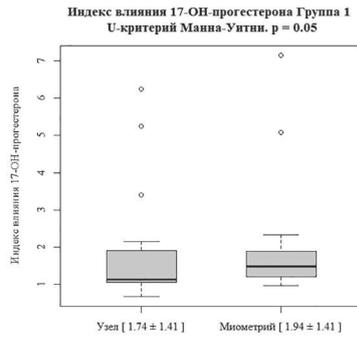


Рис. 2. ИВПА на содержание 17-ОН-прогестерона в перифокальном миометрии у пациенток 1-й группы без предоперационной гормонотерапии статистически значимо ($p = 0,049$) превышает показатель миоматозного узла (U-критерий Манна-Уитни)



Рис. 3. ИВПА на продукцию Ил-6 в миометрии у пациенток 2-й группы, принимавших УА в качестве предоперационной подготовки, статистически значимо ($p < 0,001$) превышает показатель миоматозного узла (U-критерий Манна-Уитни)

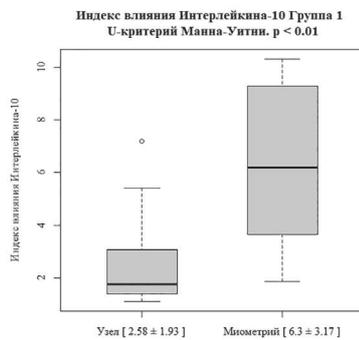


Рис. 4. ИВПА на продукцию Ил-10 в миометрии у пациенток 2-й группы, принимавших УА в качестве предоперационной подготовки, статистически значимо ($p = 0,002$) превышает показатель миоматозного узла (U-критерий Манна-Уитни)

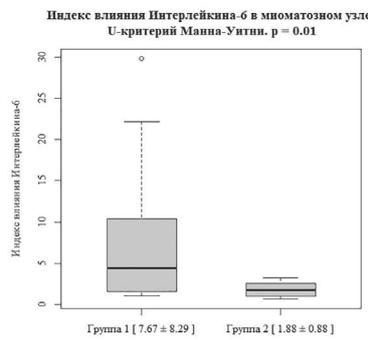


Рис. 5. Более низкие ($p = 0,013$) показатели провоспалительного цитокина Ил-6 (по ИВПА) в супернатантах миоматозных узлов после применения УА (2-я группа) (U-критерий Манна-Уитни)

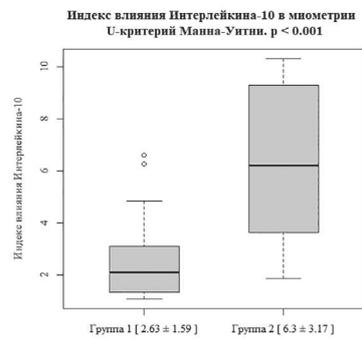


Рис. 6. Более высокая ($p < 0,001$) продукция противовоспалительного цитокина Ил-10 в перифокальном миометрии (по ИВПА) после применения УА (2-я группа) (U-критерий Манна-Уитни)

Далее проведено попарное сравнение 1-й и 2-й групп по показателям содержания цитокинов в среде инкубации образцов миоматозных узлов и миометрия.

После применения УА в супернатантах миоматозных узлов из 5 изученных параметров был статистически значимо более низким ИВПА провоспалительного цитокина Ил-6 ($p = 0,013$) (рис. 5), продуцируемого активированными макрофагами и Т-клетками, а также фибробластами и эндотелиоцитами. Важно отметить, что в перифокальном миометрии при сравнении двух групп показатель Ил-6 во 2-й группе имел тенденцию к превышению показателя 1-й группы. По-видимому, Ил-6 необходим в миометрии как миокин для гладкомышечной ткани, регулирующий доставку субстрата в миоциты [17].

Наряду со снижением продукции провоспалительного цитокина Ил-6 в миоматозных узлах после применения УА, в миометрии пациенток 2-й группы статистически значимо возросла продукция противовоспалительного цитокина Ил-10, секретируемого преимущественно моноцитами, Т-хелперами и тучными клетками (рис. 6).

Продукция Ил-18 (молекула из семейства цитокинов Ил-1) в миоматозных узлах двух групп не отличалась, однако для перифокального миометрия выявлены более низкие показатели ($p < 0,001$) у пациенток 2-й группы (рис. 7).

метрия выявлены более низкие показатели ($p < 0,001$) у пациенток 2-й группы (рис. 7).

Прием УА оказал влияние на более низкие ($p < 0,01$) показатели ИВПА для 17-ОН-прогестерона — продукта метаболизма прогестерона в образцах миометрия (рис. 8). Это может свидетельствовать о резистентности системы метаболизма данного стероидного гормона в гладких миоцитах пациенток с наличием миоматозных узлов в миометрии.

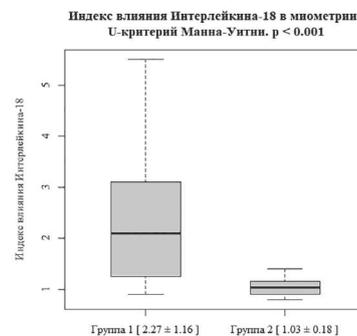


Рис. 7. Более низкая ($p < 0,001$) продукция провоспалительного цитокина Ил-18 в перифокальном миометрии (по ИВПА) у пациенток после применения УА (2-я группа) (U-критерий Манна-Уитни)

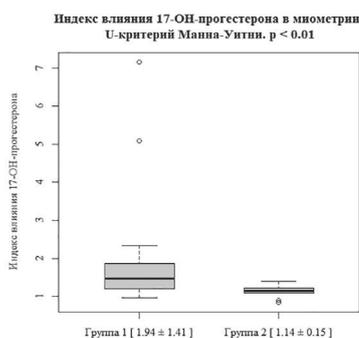


Рис. 8. Более низкие ($p < 0,01$) показатели ИВПА для содержания 17-ОН-прогестерона в перифокальном миометрии (по ИВПА) у пациенток после применения УА (2-я группа) (U-критерий Манна-Уитни)

ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительное микроокружение лейомиомы может играть как провоцирующую, так и поддерживающую роль в развитии данной доброкачественной опухоли, поскольку воспаление является одним из патологических процессов, лежащих в основе патогенеза большинства опухолей, в т.ч. злокачественных [18]. При этом хроническое воспаление сопровождается продукцией множества цитокинов, секретируемых иммунными, мало дифференцированными и опухолевыми клетками и, по мнению [19], используемых опухолевыми клетками для уклонения от иммунной системы хозяина.

По аналогии с большинством гормонозависимых опухолей, в патогенезе лейомиомы принимают участие не только женские стероидные гормоны, но и воспалительное микроокружение с многочисленными иммунокомпетентными клетками [20]. В свою очередь, пролиферирующие опухолевые клетки лейомиом управляют своим микроокружением — эндотелиоцитами, фибробластами, Т- и В-лимфоцитами, антиген-презентирующими и другими клетками, влияя на их функциональную активность и продукцию молекулярных медиаторов, в т.ч. цитокинов и факторов роста. Сложное взаимодействие стероидных гормонов и множества сигнальных молекул местного и дистантного действия может определять широкий спектр вариантов клинического течения, как миомы матки, так и ряда патологий в миометрии [21, 22]. Ассоциация между доброкачественными

опухолями матки и маркерами воспаления продолжает привлекать внимание [23].

Сообщалось об участии ряда цитокинов и факторов роста в патогенезе миомы матки, в т.ч. фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерферона-гамма (IFN- γ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (G-CSF), трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β 1), а также Ил-6 как провоспалительного цитокина [24, 25, 26]; при этом содержание TNF- α снижалось при назначении препаратов прогестерона [27]. Определенные надежды на регулирование роста миоматозных узлов были связаны с подавлением экспрессии VEGF [28, 29].

Такие молекулы, как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), G-CSF, (TGF- β 1), активин А и ФНО- α , играют важную роль в воспалении с участием макрофагов, что способствует патологическому фиброзу, который представляет собой типичную особенность миомы матки [30].

С помощью ИФА нами продемонстрированы особенности продукции интерлейкинов и 17-ОН-прогестерона клетками резецированных миоматозных узлов и перифокального миометрия, суммированные в виде ИВПА, который высчитывали как отношение уровней стимулированной и спонтанной продукции цитокина. Показатели ИВПА свидетельствуют о противовоспалительном влиянии УА на клеточные элементы доминирующих миоматозных узлов и перифокального миометрия, а также подтверждают роль воспаления в патогенезе миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из пяти изученных маркеров после применения пациентками УА в супернатантах миоматозных узлов статистически значимо уменьшен ИВПА на продукцию провоспалительного цитокина Ил-6; в супернатантах миометрия статистически значимо повышен ИВПА для противовоспалительного Ил-10, снижен ИВПА для провоспалительного Ил-18, и уменьшен ИВПА для 17-ОН-прогестерона. В целом, поликлональные активаторы фитогемоглютинин, конканавалин А и липополисахарид при инкубировании *in vitro* оказали разнонаправленные эффекты на продукцию ряда интерлейкинов и содержание метаболита прогестерона в ткани доминирующего миоматозного узла и перифокального миометрия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Леваков С. А., Зайратьянц О. В., Мовтаева Х. Р. Миома матки. – М.: Группа МДВ, 2019. – 168 с.
2. Machado-Lopez A., Simón C., Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8483. doi: 10.3390/ijms22168483
3. Evidence that geographic variation in genetic ancestry associates with uterine fibroids / Keaton J. M., Jasper E. A., Hellwege J. N. [et al.] // *Hum. Genet.* 2021; 140(10): 1433-1440. doi: 10.1007/s00439-021-02322-y
4. Uterine fibroids and infertility / Freytag D., Günther V., Maass N., Alkatout I. // *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1455. doi: 10.3390/diagnostics11081455.
5. Contribution of ovarian follicular tissue abnormalities into the development of ovarian dysfunction / Aidagulova S. V., Nepomnyashchikh G. I., Galkina Yu. V. [et al.] // *Bull. Exper. Biol. Med.* 2007; 144(4): 570-574. DOI: 10.1007/s10517-007-0380-8.
6. Angioni S., D'Alterio M. N., Daniilidis A. Highlights on medical treatment of uterine fibroids. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27(36): 3821-3832. doi: 10.2174/1381612826666210101152820.
7. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E. E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102.
8. Donnez J. Uterine fibroids and progestogen treatment: Lack of evidence of its efficacy: A Review. *J. Clin. Med.* 2020;9(12):3948. doi: 10.3390/jcm9123948.
9. Selective progesterone receptor modulators for the medical treatment of uterine fibroids with a focus on Ulipristal acetate / Rabe T., Saenger N., Ebert A. D. [et al.] // *Biomed. Res. Int.* 2018; 1374821. doi: 10.1155/2018/1374821. eCollection 2018.

10. Matrix metalloproteinase activity correlates with uterine myoma volume reduction after ulipristal acetate treatment / Courtoy G. E., Henriot P., Marbaix E., [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2018. doi: 10.1210/jc.2017-02295
11. The biological impact of ulipristal acetate on cellular networks regulating uterine leiomyoma growth / Tinelli A., Kosmas I. P., Mynbaev O. A. [et al.] // Curr. Pharm. Des. 2020;26(3):310-317. doi: 10.2174/1381612826666200121141533
12. Клинические и гистологические особенности миомы матки у женщин репродуктивного возраста в условиях применения селективного модулятора прогестероновых рецепторов / Маринкин И. О., Пивень Л. А., Волчек А. В. [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. 2020; 40 (1): 39 – 44. doi: 10.15372/SSMJ20200105.
13. Aninye I. O., Laitner M. H. Uterine fibroids: Assessing unmet needs from bench to bedside. J. Womens Health (Larchmt). 2021;30(8): 1060-1067. doi: 10.1089/jwh.2021.0280
14. Акушерство и гинекология : клинические рекомендации / Под ред. Серов В. Н., Сухих Г. Т. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с.
15. Effects of polyclonal activators on cell differentiation and cytokine production of cultured invasive breast carcinoma of no special type, their association with tumour histopathological parameters and lymph node metastasis / Autenshlyus A., Arkhipov S., Mikhailova E. [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2020; 34: 2058738420950580. doi: 10.1177/2058738420950580.
16. Myoma migration: An unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment / Willame A., Marci R., Petignat P., Dubuisson J. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20 (8): 1439-1444. PMID: 27160112.
17. Brandt C., Pedersen B. K. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. J. Biomed. Biotechnol. 2010; 2010: 520258. doi:10.1155/2010/520258.
18. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell. 2011; 144(5): 646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
19. Inflammation-induced cancer: Crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms / Elinav E., Nowarski R., Thaiss C. A. [et al.] // Nat. Rev. Cancer. 2013; 13(11): 759–771. doi: 10.1038/nrc3611.
20. Chronic inflammation may enhance leiomyoma development by the involvement of progenitor cells / Orciani M., Caffarini M., Biagini A. [et al.] // Stem Cells Int. 2018; 2018: 1716246. doi: 10.1155/2018/1716246. eCollection 2018.
21. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: From pathogenesis to novel therapies / AlAshqar A., Reschke L., Kirschen G. W., Borahay M. A. // Biol. Reprod. 2021; 105(1): 7-31. doi: 10.1093/biolre/iob054.
22. Особенности экспрессии эндогликозидазы в очагах аденомиоза у пациенток репродуктивного возраста с миомой тела матки / Маринкин И. О., Пивень Л. А., Соляников Д. А. [и др.] // Акушерство и гинекология. 2016. № 11. С. 79-85. DOI: 10.18565/aig.2016.11.79-85.
23. Inflammatory markers in women with reported benign gynecologic pathology: An analysis of the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial / King M. L. A., Wentzensen D. N., Purdue D. M. P. [et al.] // Ann. Epidemiol. 2021: S1047-2797(21)00344-6. doi: 10.1016/j.annepidem.2021.12.003.
24. Sozen I., Arici A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. Fertil. Steril. 2002; 78(1): 1–12. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03154-0
25. Immunohistochemical localization of selected pro-inflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages / Plewka A., Madej P., Plewka D. [et al.] // Folia Histochem Cytobiol. 2013; 51(1): 73-83. doi: 10.5603/FHC.2013.0011
26. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications / Ciarmela P., Islam M. S., Reis F. M. [et al.] // Hum Reprod Update. 2011;17(6):772-790. doi: 10.1093/humupd/dmr031
27. Tumor necrosis factor- α expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone / Kurachi O., Matsuo H., Samoto T., Maruo T. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(5): 2275–2280
28. Kubota Y. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy. Keio J. Med. 2012; 61(2): 47-56. doi: 10.2302/kjm.61.47
29. VEGF pathway targeting agents, vessel normalization and tumor drug uptake: from bench to bedside / Arjaans M., Schröder C. P., Oosting S. F. [et al.] // Oncotarget. 2016; 7(16): 21247-58. doi: 10.18632/oncotarget.6918
30. Macrophages and immune responses in uterine fibroids / Zannotti A., Greco S., Pellegrino P. [et al.] Macrophages // Cells. 2021;10(5):982. doi: 10.3390/cells10050982

Сведения об авторах:

И.О. Маринкин — доктор медицинских наук, профессор
 Д. А. Соляников — аспирант
 А.В. Волчек — младший научный сотрудник
 Е.С. Михайлова — научный сотрудник
 Л.А. Пивень — кандидат медицинских наук
 С.В. Айдагулова — доктор биологических наук, профессор

Information about the authors

Igor O. Marinkin — Dr. Sci. (Med.), Professor
 Dmitry A. Solyanikov — post-graduate Student
 Alexandr V. Volchek — Senior Researcher
 Elena S. Mihailova — Senior Researcher
 Lyudmila A. Piven — Cand. Sci. (Med.)
 Svetlana V. Aidagulova — Dr. Sci. (Biol.), Professor

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ на осуществление научных исследований и разработок на 2021 г. № 121021700349-8.

Статья поступила в редакцию 12.12.2021; одобрена после рецензирования 25.12.2021; принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 12.12.2021; approved after reviewing 25.12.2021; accepted for publication 27.12.2021.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА
ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**Кристина Сергеевна Невмержицкая¹, Лариса Ивановна Волкова²,
Марина Викторовна Сергеева³^{1, 2} ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия³ ФГБУН «Институт промышленной экологии» УрО РАН, Екатеринбург, Россия¹ nks16@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0643-6094>² lar-volkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>³ marin@ecko.uran.ru**Аннотация**

Введение. Прогнозирование рецидива при остром демиелинизирующем эпизоде (ОДЭ) у детей является актуальной проблемой, поскольку прогрессирующие демиелинизирующие заболевания ассоциированы с риском инвалидности и когнитивных нарушений. **Материалы и методы.** Проведено описательное когортное исследование. Представлены результаты длительного наблюдения 75 детей после первого эпизода демиелинизации. На основании клинических и радиологических параметров дебюта методом логистической регрессии определены факторы прогноза рецидива демиелинизирующих заболеваний (ДЗ) у детей. **Результаты.** При сопоставлении клинико-инструментальных признаков дебюта демиелинизирующего заболевания факторы, ассоциированные с развитием рецидива неврологической дисфункции после первого эпизода демиелинизации. К ним были отнесены: возраст ≥ 11 лет ($p=0,000$), симптомокомплекс поражения ствола головного мозга ($p=0,002$), множественные очаги демиелинизации на магнитно-резонансной томографии головного мозга ($p=0,001$) с характерной локализацией в перивентрикулярных ($p=0,002$), субкортикальных областях ($p=0,001$), стволе мозга ($p=0,006$), очаги с четким контуром края ($p=0,03$) и расположенные перпендикулярно мозолистому телу ($p=0,002$), очаги в шейном отделе спинного мозга ($p=0,02$) и смещенные от центра спинного мозга ($p=0,02$). Регрессионный анализ показал независимые факторы риска рецидива при демиелинизирующих заболеваниях у детей: возраст ≥ 11 лет (ОШ=1,34, 95% ДИ (1,11:1,61), $p=0,003$), поражение ствола головного мозга (ОШ=7,00, 95% ДИ (0,73:67,25, $p=0,09$), многоочаговая картина поражения ЦНС, соответствовавшая критериями диссеминации очагов в пространстве McDonald (2010) (ОШ=8,60, 95% ДИ (2,24:33,07), $p=0,002$). **Обсуждение.** Существующие описания педиатрических популяций с демиелинизирующими заболеваниями зачастую имеют непродолжительный период наблюдения пациентов и сфокусированы на исходе в рассеянный склероз и нейрооптикомиелит. В статье представлены данные о факторах риска обострения после первого эпизода демиелинизации вне зависимости от нозологической принадлежности. **Заключение.** Установленные предикторы рецидива при ОДЭ у детей являются простыми и общедоступными для прогнозирования течения демиелинизирующих заболеваний.

Ключевые слова: демиелинизирующие заболевания, острый демиелинизирующий эпизод, магнитно-резонансная томография, дети

Для цитирования: Невмержицкая, К. С. Прогнозирование рецидива при демиелинизирующих заболеваниях у детей / К. С. Невмержицкая, Л. И. Волкова, М. В. Сергеева // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 2, № 6. – С. 57-62. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-57-62>.

@ Невмержицкая К.С., Волкова Л.И., Сергеева М.В.

PREDICTING RELAPSE IN DEMYELINATING DISEASES IN CHILDREN

Kristina S. Nevmerzhitskaya¹, Larisa I. Volkova², Marina V. Sergeeva³^{1, 2} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia³ Institute of industrial Ecology UB RAS, Ekaterinburg, Russia¹ nks16@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0643-6094>² lar-volkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>³ marin@ecko.uran.ru

Abstracts

Introduction. Predicting relapse in acute demyelinating episode (ADE) in children is an urgent problem, since progressive demyelinating diseases are associated with the risk of disability and cognitive impairment. **Methods.** Descriptive cohort study. The results of long-term follow-up of 75 children after the first episode of demyelination are presented. Based on the clinical and radiological parameters of the first demyelinating event, the prognostic factors for the relapse in children were determined using the logistic regression method. **Results.** When comparing the clinical and instrumental signs of the first demyelinating event, we identified those that were significantly associated with relapse. These included age ≥ 11 years ($p < 0.001$), brain stem symptoms ($p = 0.002$), multiple demyelinating lesions on brain magnetic resonance imaging ($p = 0.001$) periventricular ($p = 0.002$), subcortical ($p = 0.001$), brainstem lesions ($p = 0.006$), well-defined lesions ($p = 0.03$) and perpendicular to the corpus callosum lesions ($p = 0.002$), cervical spinal cord lesions ($p = 0, 02$) and lateralized spinal cord lesions ($p = 0.02$). Regression analysis showed independent risk factors for relapse in children with demyelinating diseases: age ≥ 11 years (OR = 1.34, 95% CI (1.11: 1.61), $p = 0.003$), brain stem symptoms (OR = 7.00, 95% CI (0.73: 67.25, $p = 0.09$), multiple CNS lesions, corresponding to the criteria for dissemination by McDonald (2010) (OR = 8.60, 95% CI (2, 24: 33.07), $p = 0.002$). **Discussion.** Existing descriptions of pediatric populations with demyelinating diseases often have short follow-up and focus on outcomes in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. The article presents data on previously unexplored risk factors for exacerbation after the first episode of demyelination. **Conclusion.** The identified predictors of relapse in ADE in children are a simple and generally available tool for predicting the course of demyelinating diseases.

Keywords: demyelinating diseases, acute demyelinating episode, magnetic resonance imaging, children

For citation:

Nevmerzhitskaya, K. S. Predicting relapse in demyelinating diseases in children / K. S. Nevmerzhitskaya, L. I. Volkova., M. V. Sergeeva // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 57-62. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-57-62>.

ВВЕДЕНИЕ

К демиелинизирующим заболеваниям (ДЗ) у детей относят клинически изолированные синдромы, острый рассеянный энцефаломиелит, рассеянный склероз и нейрооптикомиелит [1]. Первое проявление демиелинизирующего заболевания (ДЗ) называют острым демиелинизирующий эпизод (ОДЭ), подчеркивая универсальность клинических проявлений дебюта [2, 3]. В дальнейшем 20-40% заболеваний приобретают мультифазное течение [4, 5, 6]. Прогрессирование демиелинизирующих заболеваний имеет большое значение, поскольку ассоциировано с инвалидизацией пациентов, формированием когнитивных нарушений и, в некоторых случаях, требует дифференциальных терапевтических подходов [7, 8]. Поэтому чрезвычайно репрезентативными являются примеры длительного наблюдения пациентов педиатрического профиля с определением факторов риска формирования рецидивирующих демиелинизирующих заболеваний.

Цель исследования — установить предикторы рецидива демиелинизирующих заболеваний у детей на основании клинических и радиологических параметров первого демиелинизирующего эпизода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе неврологических отделений ГАУЗ СО «Областной детской клинической больницы» и ГАУЗ СО «Детской городской клинической больницы № 9 г. Екатеринбург» в период с 1999 по 2018 г.г. Включению в исследование подлежали дети до 17 лет 11 месяцев с впервые возникшим эпизодом неврологической дисфункции демиелинизирующего характера, законные представители которых подписали добровольное информированное согласие на клинико-инструментальное обследование. Критериями невключения были пациенты с имеющимися в анамнезе эпизодами неврологических нарушений, лица с дегенеративными, инфекционными, дисметаболическими заболеваниями нервной системы. В выборку включено 75 пациентов. Период наблюдения пациентов составил от 12 месяцев до 17 лет. Проанализированы клинические и радиологические параметры в дебюте демиелинизирующего заболевания. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (75 исследований) и спинного мозга (23 исследования) на томографах PHILIPS GYROSCAN T5-NT с напряженностью магнитного поля 0,5 Тл (3 исследования), SIEMENS Magnetom Symphony (33 иссле-

дования), MAGNET ASHIEVA (34 исследования), GE HDxt SIGNA (5 исследований) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Метод контрастирования гадолиний-содержащим веществом применен в 27 случаях. Оценивали объем очагового поражения центральной нервной системы (ЦНС) по количеству выявленных очагов (единичные очаги — от 1 до 5, множественные — 6 и более очагов), а также их локализацию. В качестве доказательства наличия признаков диссеминации очагов в пространстве использовали критерии McDonald (2010) [9], актуальные на момент проведения исследования. Для выявления факторов риска рецидива демиелинизирующих заболеваний выделили две группы больных — с монофазным и мультифазным течением болезни. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета ГАЗУ СО «ОДКБ» № 58 от 20.07.2020.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, Russia). Использовались методы непараметрической статистики ввиду малочисленности выборки. Для сравнения групп по абсолютным показателям вычислялся U-критерий Манна-Уитни, при сопоставлении относительных признаков использовался точный критерий Фишера. Количественные показатели представили в формате медианы (Me) с 25 и 75 квартилями (P25; P75). Для оценки связи между фактором риска и исходом (в случае бинарных признаков) рассчитывали отношение шансов (ОШ) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимым считали значение $p < 0,05$. Построение прогностических моделей риска развития рецидива выполнено при помощи метода бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 19-летний период (1999-2018 г.г.) выявлено 75 случаев дебюта демиелинизирующих заболеваний у детей. Период наблюдения составил от 12 месяцев до 17 лет, медиана наблюдения 4,3 (1,8:7,6) лет. У 33 пациентов (44%) заболевание было монофазным (18 — идиопатический оптический неврит, 9 — острый рассеянный энцефаломиелит, 6 — идиопатический поперечный миелит), 42 больных (56%) имели мультифазное течение демиелинизирующего заболевания (32 — рассеянный склероз, 7 — рецидивирующий оптический неврит, 2 — мультифазный острый рассеянный энцефаломиелит, 1 — оптиконейромиелит).

Установлено, что дети с рецидивирующим течением демиелинизирующего заболевания были более старшего возраста — 13 (12:15) лет по сравнению с пациентами при монофазном течении ($p = 0,000$), а по соотношению полов группы были сопоставимы ($p = 0,91$) (Таблица 1). Клинические синдромы дебюта демиелинизирующего заболевания у детей включали оптический неврит (48%), поражение ствола головного мозга (18,7%), мозжечковые нарушения (17,3%), поперечный миелит (20%), пирамидный симптомокомплекс (17,3%) и чувствительные расстройства (5,3%). 15 пациентов имели полисимптомную клиническую картину с сочетанием двух и более синдромов. У больных с монофазным заболеванием достоверно чаще встречался оптический неврит ($p = 0,02$), а

среди детей с мультифазным течением — стволовым синдромом ($p = 0,002$) (табл. 1).

При проведении МРТ ЦНС во время первого эпизода демиелинизирующего заболевания у детей установлена высокая распространенность фокальных воспалительных изменений в головном и спинном мозге, трактуемых как очаги демиелинизации (68% обследованных пациентов). Только пятая часть пациентов с мультифазным заболеванием имела нормальную картину МРТ ЦНС. Большинство больных с рецидивами демонстрировали полиочаговую картину поражения ЦНС, которая в 82,4% случаев соответствовала критериям диссеминации в пространстве McDonald, 2010 (табл. 2). Типичными церебральными локациями фокусов у рецидивных больных были перивентрикулярные зоны, субкортикальные области и ствол головного мозга. Очаги, ориентированные перпендикулярно мозолистому телу («пальцы Доуссона»), встречались исключительно при рецидивирующих демиелинизирующих заболеваниях. Очаги миелопатии в случае мультифазного течения чаще располагались в шейном отделе спинного мозга и, в основном, были латерализованы от его центра.

С помощью регрессионного анализа изучена предсказательная способность клинических и радиологических критериев, показавших статистически значимую разницу при сравнении групп пациентов с моно— и мультифазным течением ДЗ (табл. 1 и 2). В качестве независимых факторов риска рецидива у детей с дебютом демиелинизирующего заболевания определены возраст ≥ 11 лет (ОШ=1,34, 95% ДИ (1,11:1,61), $p = 0,003$), поражение ствола головного мозга (ОШ=7,00, 95% ДИ (0,73:67,25, $p = 0,09$), многоочаговая картина поражения ЦНС, соответствующая критериям диссеминации очагов в пространстве McDonald (2010) (ОШ=8,60, 95% ДИ (2,24:33,07), $p = 0,002$). Чувствительность прогностической модели составляет 78,6%, специфичность — 78,8%.

Пациенты с мультифазными демиелинизирующими заболеваниями имели от 2 до 15 обострений (медиана 3 (2:5) обострений) за весь период наблюдения. Не установлено связи возраста, пола и клинических проявлений дебюта на частоту обострений демиелинизирующих заболеваний у детей. Однако выявлены параметры МРТ, ассоциированные с увеличением количества рецидивов. Так, среднегодовая частота обострений была выше при визуализации множественных очагов демиелинизации в дебюте заболевания по сравнению с визуализацией единичных очагов (0,8 против 0,3, $p = 0,02$). Частота обострений была достоверно выше у детей с локализацией очагов в субкортикальных ($p = 0,007$), юкстакортикальных областях ($p = 0,030$), стволе мозга ($p = 0,030$) и базальных ядрах ($p = 0,030$) по сравнению с МР-термограммами без очагов в этих зонах.

Клиническая характеристика демиелинизирующих заболеваний у детей с монофазным и мультифазным типами течения

Наименование признака	Больные с монофазными ДЗ, n=33	Больные с мультифазными ДЗ, n=42	p-уровень
Возраст дебюта, лет, Me(P25:P75)	9 (7:12)	13 (12:15)	p=0,610
Пол, Д/М	20/13	26/16	p=0,910
Оптический неврит, абс. (%)	21 (63,6)	15 (35,7)	p=0,020
Поражение ствола головного мозга, абс. (%)	1 (3,0)	13 (31,0)	p=0,002
Мозжечковые нарушения, абс. (%)	3 (9,1)	10 (2,4)	p=0,130
Поперечный миелит, абс. (%)	7 (21,2)	8 (19,0)	p=0,820
Пирамидные нарушения, абс. (%)	5 (15,2)	8 (19,0)	p=0,760
Чувствительные нарушения, абс. (%)	1 (3,0)	3 (7,1)	p=0,630
Моносимптомная/полисимптомная клиника, абс.	28/5	32/10	p=0,350

Примечание: ДЗ — демиелинизирующее заболевание.

Таблица 2

Результаты МРТ ЦНС в дебюте демиелинизирующего заболевания при монофазном и мультифазном типах течения

МРТ-признаки	Больные с монофазными ДЗ, n=33		Больные с мультифазными ДЗ, n=42		p-уровень, точный критерий Фишера
	абс.	%	абс.	%	
Нормальная картина МРТ головного мозга	16	48,5	8	19,0	p=0,007
Единичные(<5)	9	52,9	3	8,8	p=0,001
Множественные (>6)	8	47,1	31	91,2	
ДВМ, McDonald (2010)	6	35,3	28	82,4	p=0,001
Только четкий контур очагов	8	47,1	27	79,4	p=0,030
Перифокальный отек	9	52,9	7	20,6	
Крупные очаги более 20 мм	7	41,2	3	8,8	p=0,007
Контрастируемые очаги	3	17,6	8	23,5	p=0,990
Перивентрикулярные области	5	29,4	28	82,4	p=0,000
Перпендикулярные мозолистому телу, абс.	0	0	13	38,2	p=0,002
Субкортикальные области	2	11,8	21	61,8	p=0,001
Юкстакортикальные зоны	3	17,6	6	17,6	p=0,990
Кора	0	0	3	8,8	p=0,540
Паравентрикулярные области	10	58,8	12	35,3	p=0,140
Ствол	4	23,5	23	67,6	p=0,006
Мозжечок	3	17,6	13	38,2	p=0,200
Мозолистое тело	3	17,6	14	41,2	p=0,120
Внутренняя капсула	2	1,8	1	2,9	p=0,250
Зрительные нервы	4	23,5	4	11,8	p=0,420
Подкорковые ядра	4	23,5	8	23,5	p=0,990
Спинальный мозг:	7	41,2	9	26,5	p=0,670
- Шейный отдел СМ	3	17,6	9	26,5	p=0,020
- Грудной отдел СМ	6	35,3	4	11,8	p=0,280
- Частичный/полный миелит	1/6		7/2		p=0,020

Примечание: ДЗ — демиелинизирующее заболевание; ДВМ — диссеминация в месте; СМ — спинной мозг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на успехи последних лет в вопросах патогенеза демиелинизирующих заболеваний, поиска новых биологических маркеров и нозологий [4, 10], остается актуальным поиск клинических предикторов рецидива. Врач, столкнувшийся с ОДЭ в рутинной практике, нуждается в простых и доступных инструментах, позволяющих про-

гнозировать течение заболевания. Большинство имеющихся исследований по изучению педиатрических ДЗ сфокусированы на поиске предикторов течения и прогрессирования в рамках конкретной нозологии — при рассеянном склерозе [10-22] или нейрооптикомиелите [23-30].

Представленное в статье исследование демонстрирует информативность базовых клинико-инструментальных параметров для форми-

рования прогноза у пациентов во время первого эпизода демиелинизации, когда сложно судить о дальнейшем течении заболевания. Нами показано, что дети в группе рецидивирующего течения были достоверно старше представителей группы монофазного ДЗ ($p < 0,001$). В группе пациентов 11-17 лет количество рецидивных больных было в 2,5 раза больше по сравнению с детьми до 10 лет (72,3% против 28,6%, $p = 0,000$). Из клинических проявлений ОДЭ, симптомокомплекс поражения ствола головного мозга был достоверно ассоциирован с возникновением рецидива демиелинизирующего процесса ($p = 0,002$). Установлено несколько параметров МРТ ЦНС, регистрация которых в дебюте заболевания была связана с развитием рецидивирующего течения. Это множественные очаги демиелинизации ($p = 0,001$) с характерной локализацией в перивентрикулярных ($p = 0,002$), субкортикальных областях ($p = 0,001$), стволе мозга ($p = 0,006$). К релапсу предрасполагали очаги с четким контуром края ($p = 0,03$) и расположенные перпендикулярно мозолистому телу ($p = 0,002$). При спинальном поражении с рецидивом ассоциированы очаги в шейном отделе спинного мозга ($p = 0,02$) и расположенные эксцентрично ($p = 0,02$).

Применение банарной логистической регрессии позволило выделить независимые факторы риска рецидива после первого эпизода ДЗ, сузив их перечень, что удобно в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что развитие рецидива при демиелинизирующих заболеваниях прогнозируется чаще у детей ≥ 11 лет (ОШ=1,34, 95% ДИ [1,11:1,61]), с поражением ствола головного мозга (ОШ=7,00, 95% ДИ [0,73:67,25]) и при наличии множественных очагов демиелинизации, соответствующих критериям McDonald (2010) (ОШ=8,60, 95% ДИ [2,24:33,07]). Эти характеристики выступили как независимые факторы риска развития мультифазного демиелинизирующего заболевания с достаточной чувствительностью (78,6%) и специфичностью (78,8%). Частота обострений при мультифазных демиелинизирующих заболеваниях имела взаимосвязь с полифокальной картиной на МРТ ЦНС и расположением очагов в субкортикальных, юкстакортикальных областях, стволе головного мозга и базальных ганглиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions / Krupp L.B., Tardieu M., Amato M. P. [et al.] // *Mult Scler.* 2013;19;1261-1267.
2. Relapsing Demyelinating Syndromes in Children: A Practical Review of Neuroradiological Mimics / Chhabda S., Malik P., Reddy N. [et al.] // *Front Neurol.* 2020; 11; 627.
3. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders / Rostasy K., Bajer-Kornek B., Venkateswaran S. [et al.] // *Neurology.* 2016;87;S28-S37.
4. The spectrum of inflammatory acquired demyelinating syndromes in children / Neuteboom R. F., Wilbur C., Van Pelt E. D. [et al.] // *Seminars in Pediatric Neurology.* 2017;24(3);189-200.
5. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children / Hacoheh Y., Mankad K., Chong W.K. [et al.] // *Neurology.* 2017;89;1-10.
6. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features / Absoud M., Lim M. J., Chong W. K. [et al.] // *Mult Scler.* 2012; 9; 76-86.
7. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability / Mikaeloff Y., Suissa S., Vallee L. [et al.] // *J Pediatr.* 2004; 144; 246-52.
8. Incidence and outcome of acquired demyelinating syndromes in Dutch children: update of a nationwide and prospective study / de Mol C. L., Wong Y. Y. M., van Pelt E. D. [et al.] // *J Neurol.* 2018; 265; 1310-1319.
9. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. [et al.] // *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302.
10. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults / de Mol C. L., Wong Y., van Pelt E. D. [et al.] // *Mult Scler.* 2020; 26(7); 806-814.
11. Alper G., Heyman R., Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2009;51;480-486.
12. Oligoclonal Bands Predict Multiple Sclerosis in Children With Optic Neuritis / Heussinger N. [et al.] // *Ann Neurol.* 2015;77; 1076-82.
13. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study / Banwell B., Bar-Or A., Arnold D. L. [et al.] // *Lancet Neurol.* 2011;10;436-445.
14. Acute idiopathic transverse myelitis in children: early predictors of relapse and disability / Deiva K., Absoud M., Hemingway C. [et al.] // *Neurology.* 2015; 84; 341-349.
15. Pediatric optic neuritis: brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis / Bonhomme G. R., Waldman A. T., Balcer L. J. [et al.] // *Neurology.* 2009; 72; 881-885
16. Optic neuritis in children / Morales D. S., Siatkowski R. M., Howard C. W., Warman R. // *Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2000; 37; 254-259.
17. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood / Lucchinetti C. F., Kiers L., O'Duffy A. [et al.] // *Neurology.* 1997; 49; 1413-1418.
18. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children / Wilejto M., Shroff M., Buncic J. R. [et al.] // *Neurology.* 2006; 67; 258-262.
19. Childhood optic neuritis clinical features and outcome / Absoud M., Cummins C., Desai N. [et al.] // *Arch Dis Child.* 2011; 96; 860-862.
20. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests / Ghezzi A. [et al.] // *J Neurol.* 1999; 246; 770-775.
21. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders / López-Chiriboga A. S., Majed M., Fryer J. [et al.] // *JAMA Neurol.* 2018; 75(11); 1355-1363.
22. Understanding Childhood Neuroimmune Diseases of the Central Nervous System. *Front / Matricardi S., Farello G., Savasta S., Verrotti A.* // *Pediatr.* 2019; 7; 511.
23. Tenenbaum S., Yeh E. A. Pediatric NMO: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr.* 2020; 8; 339.

24. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. J. Neurol / Absoud M., Lim M. J., Appleton R. [et al.] // Neurosurg. Psychiatry; 2015; 86(4); 470–472.
25. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica / Lotze T. E., Northrop J. L., Hutton G. J. [et al.] // Pediatrics; 2008; 122; 1039–1047.
26. Characterization of the spectrum of Korean inflammatory demyelinating diseases according to the diagnostic criteria and AQP4-ab status / Kim S. M., Waters P., Woodhall M. [et al.] // BMC Neurol; 2014; 14; 93.
27. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children / McKeon A., Lennon V. A., Lotze T. [et al.] // Neurology; 2008; 71; 93–100.
28. The demographic, clinical, and magnetic resonance imaging (MRI) features of transverse myelitis in children / Thomas T., Branson H. M., Verhey L. H. [et al.] // J Child Neurol; 2012; 27; 11–21.
29. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study / Ketelslegers I. A., Catsman-Berrevoets C. E., Neuteboom R. F. [et al.] // J Neurol; 2012; 259; 1929–1935.
30. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children / Langer-Gould A., Zhang J. L., Chung J. [et al.] // Neurology; 2011; 77; 1143–1148.

Сведения об авторах:

К.С. Невмержицкая — ассистент кафедры
Л.И. Волкова — доктор медицинских наук,
профессор
М.В. Сергеева — научный сотрудник

Information about the authors

K.S. Nevmerzhitskaya — department assistant
L.I. Volkova — Doctor of Medicine, Professor
M.V. Sergeeva — research associate

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

Статья поступила в редакцию 26.10.2021; одобрена после рецензирования 07.12.2021;
принята к публикации 27.12.2021.
The article was submitted 26.10.2021; approved after reviewing 07.12.2021;
accepted for publication 27.12.2021.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В ДЕБЮТЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Маргарита Викторовна Надеждина ¹, Татьяна Владимировна Прохорова ²

¹ ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7», Екатеринбург, Россия

¹ margaritaviktorovna123@mail.ru

² tatyana-barkova@mail.ru

Аннотация

Введение. Риск ишемического инсульта (ИИ) на фоне COVID-19 составляет около 5% и ассоциирован с более тяжелым течением коронавирусной инфекции (КВИ). **Цель исследования** — выявить факторы риска и клинические особенности ИИ в дебюте КВИ у пациентов неврологического стационара. **Материалы и методы.** Проведен проспективный анализ неврологического статуса, клинических, биохимических показателей, данных ультразвукового обследования брахиоцефальных сосудов, компьютерной томографии (КТ) головного мозга и легких у 15 пациентов в острейшем периоде ИИ с позднее выявленным методом ПЦР SARS-CoV-2. **Результаты.** Средний возраст пациентов — 70,3±7 лет. Факторы риска ИИ в дебюте КВИ: стеноз — 30-50% внутренней сонной артерии (ВСА), артериальная гипертензия — в 100%; дислипидемия — в 86,7%; сахарный диабет 2 типа — в 46,7%; ишемическая болезнь сердца — в трети случаев. Поражение легких по данным КТ не превышало 50%. Четкой зависимости между тяжестью, локализацией ИИ и степенью дыхательной недостаточности не установлено. Локализация ИИ соответствовала стороне стеноза ВСА. У молодого пациента имелись признаки антифосфолипидного синдрома, экстравазальная компрессия обеих позвоночных артерий, гипоплазия задней соединительной артерии соответственно очагу обширного инфаркта в бассейне среднемозговой артерии. **Обсуждение.** Особенностью дебюта КВИ в острейшем периоде ИИ являлось отсутствие субфебрилитета при увеличении СРБ, тромбоцитопении, гиперфибриногенемии, увеличении Д-димера более чем в 3 раза, свидетельствующими о ранней активации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Факт развития ИИ соответственно стороне стенозированного сосуда объясняется проявлением латентной органической патологии под влиянием КВИ, благодаря сродству SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ2, присутствующим в эндотелии сосудов. **Заключение.** В связи с настоящей эпидемиологической обстановкой факт дебюта ИИ при КВИ без гипертермии позволяет рекомендовать раннее выполнение ПЦР-теста с последующим адекватным лечением КВИ в специализированном учреждении совместно с неврологами.

Ключевые слова: COVID-19, ишемический инсульт, факторы риска.

Для цитирования: Надеждина, М. В. Ишемический инсульт в дебюте коронавирусной инфекции / М. В. Надеждина, Т. В. Прохорова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 63-68. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-63-68>.

@ Надеждина М.В., Прохорова Т.В.

ISCHEMIC STROKE IN THE DEBUT OF CORONAVIRUS INFECTION

Margarita V. Nadezhdina ¹, Tat'jana V. Prokhorova ²¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia¹ margaritaviktorovna123@mail.ru² tatyana-barkova@mail.ru**Abstract**

Introduction. The risk of ischemic stroke (IS) on the background of COVID-19 is about 5% and is associated with a more severe course of coronavirus infection (CVI). **The aim of the study** was to identify risk factors and clinical features of IS in a debut of CVI in neurological inpatients. **Materials and methods.** A prospective analysis of the neurological status, clinical, biochemical parameters, ultrasound examination of brachiocephalic vessels, computed tomography (CT) of the brain and the lungs was performed in 15 patients in the acute period of IS with a later detected PCR SARS-Cov-2. **Results.** The average age of patients is 70.3±7 years. Risk factors for IS in the debut of CVI: stenosis of 30-50% of the internal carotid artery (ICA), arterial hypertension in 100%; dyslipidemia in 86.7%; type 2 diabetes mellitus in 46.7%; coronary heart disease in a third of cases. Lung damage according to CT did not exceed 50%. There is no clear correlation between IS severity, its localization and degree of respiratory failure. The localization of IS corresponded to the side of ICA stenosis. The young patient had signs of antiphospholipid syndrome, extravascular compression of both vertebral arteries, hypoplasia of the posterior connective artery corresponding to the focus of extensive infarction in the middle cerebral artery basin. **Discussion.** A feature of the debut of CVI in the acute period of IS was the absence of subfebrility in the presence of increased CRP, thrombocytopenia, hyperfibrinogenemia, and a more than 3-fold increase in D-dimer, indicating early activation of platelet-vascular hemostasis. The fact of the development of IS according to the side of the stenotic vessel is explained by the manifestation of latent organic pathology under the influence of CVI, thanks to the affinity of SARS-CoV-2 for the ACE2 receptors present in the vascular endothelium. **Conclusion.** In connection with the present epidemiological situation, the fact of the onset of IS in CVI without hyperthermia suggests an early PCR test with subsequent adequate treatment of CVI in a specialized institution together with neurologists.

Keywords: COVID-19, ischemic stroke, risk factors.**For citation:**Nadezhdina, M. V. Ischemic stroke in the debut of coronavirus infection / Nadezhdina M. V., Prokhorova T. V. // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 63-68. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-63-68>.**ВВЕДЕНИЕ**

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной новым штаммом коронавируса — SARS-CoV-2, характеризуется стремительным ростом числа заболевших и высокой смертностью [1]. Вирус проникает в клетки с помощью S-протеина, который связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Известно, что АПФ2 экспрессируется во многих органах, включая сердце, почки, печень, головной мозг, эпителий легких, дыхательных путей, тонкой кишки и эндотелиальных клеток [2]. Имеются доказательства, указывающие на нейротропизм как характеристику коронавирусов [3, 4]. К основным неврологическим проявлениям новой коронавирусной инфекции относят нарушение вкуса и обоняния, острое нарушение мозгового кровообращения, менингоэнцефалит, энцефалопатию, развитие судорожных пароксизмов, аутоиммунное поражение периферической нервной системы по типу синдрома Гийена-Барре [3-5]. Ранее нами было прослежено влияние цереброваскулярной патологии на течение коронавирусной инфекции (КВИ) и установлено, что у больных коронавирусной инфекцией, перенесших ишемический инсульт и имеющих факторы риска для его развития, достоверно преобладала степень поражения легких более 25%; превалировала тяжелая III степень дыхательной недостаточности с сатурацией ме-

нее 75%, у большинства из которых причиной летальности были тромбоэмболические осложнения и острый респираторный дистресс-синдром [6].

В обзоре, проведенном группой экспертов Всемирной организации по инсульту, сообщается, что риск ишемического инсульта на фоне COVID-19 составляет около 5% [7]. Среднее время от постановки диагноза до ишемического инсульта по данным небольшого одноцентрового исследования составляло 10 дней [8]. S. Escalard с соавторами [9] сообщили, что среди 10 пациентов с инсультом и COVID-19 у 5 были окклюзии крупных артерий на нескольких сосудистых территориях. Это говорит о том, что окклюзия крупных артерий при COVID-19 может быть в основном кардиоэмболической (парадоксальной).

Острое цереброваскулярное заболевание, в частности ишемический инсульт, является серьезным осложнением инфекции, вызванной SARS-CoV-2 с тяжелым острым респираторным синдромом. Отмечена склонность к окклюзии крупных сосудов, вовлечение нескольких бассейнов, тогда как повреждение мелких сосудов головного мозга, тромбоз церебральных вен и внутримозговые кровоизлияния встречались реже. Авторами были описаны атипичные невровазкулярные проявления, начиная от двустороннего рассечения сонной артерии до синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES) и васкулита [10]. В основе

патогенеза развития ишемического инсульта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией выделяют три основных механизма: коагулопатию, васкулит, кардиомиопатию [11-13].

Полагая, что ишемические инсульты в дебюте КВИ могут быть обусловлены не только традиционными факторами риска, присущими ИИ, но и другими факторами, присущими инфекционному процессу при новой коронавирусной инфекции, нам представилась возможность углубленно проанализировать клинико-биохимические особенности, связанные с COVID-19, у пациентов с первыми проявлениями ишемического инсульта.

Цель исследования — выявить факторы риска и клинические особенности ишемического инсульта в дебюте коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, у пациентов неврологического стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен проспективный анализ пациентов, поступивших в неврологическое отделение в острейшем периоде ишемического инсульта (ИИ) с верифицированной в последующем коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, в период с 1 сентября 2021 года по 5 октября 2021 года. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7». Все пациенты дали информированное согласие на осмотр и проведение исследования. В исследуемую группу включены 15 пациентов, поступивших в стационар с клинической картиной ишемического инсульта без наличия температурной реакции, у которых в течение двух дней был подтвержден COVID-19. Пациенты с тяжелой сопутствующей соматической патологией и выраженными психическими нарушениями исключены из исследования. Пациентам в первые сутки был проведен клинический и биохимический анализ крови с исследованием липидного спектра, коагулограмма, компьютерная томография головного мозга и органов грудной клетки, ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов [14]. Всем пациентам при наличии анамнестических данных о контакте с инфекционными больными и признаках воспалительного синдрома в первые двое суток госпитализации была проведена диагностика методом ПЦР с целью выявления РНК вируса SARS-Cov-2 и компьютерная томография легких.

Статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, Statistic Base. Для оценки статистической значимости количественных различий применялся критерий Стьюдента, границей значимости считалась вероятность ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов с ИИ в дебюте коронавирусной инфекции (КИ) составил $70,3 \pm 7$ лет, среди которых был только один пациент 38 лет. В исследуемой группе пациентов преобладали мужчины, их было 10 (66,7%), и 5 (33,3%) составили женщины.

Обращает внимание, что у всех пациентов с ИИ в дебюте КВИ имела место артериальная гипертензия; у 13 (86,7%) — дислипидемия; у 7 (46,7%) — сахарный диабет 2 типа, у 5 — (33,3%) ишемическая болезнь сердца.

Среди пациентов с ИИ в дебюте КВИ преобладал ИИ в каротидном бассейне: у 6 (40%) имел

место ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), у 7 (47%) — правой СМА и только у 2 (13%) — в вертебрально-базиллярном бассейне. Уровень неврологического дефицита при поступлении в неврологическое отделение по шкале NIHSS составлял $10,5 \pm 8,2$ балла. Показатели коагулограммы на момент поступления в стационар были в пределах нормальных значений.

Следует отметить, что у всех пациентов с ИИ в дебюте КВИ отмечены лейкоцитоз, тенденция к тромбоцитопении и повышению СОЭ, увеличение СРБ, фибриногена и Д-димера ($p < 0,01$). Содержание общего холестерина, липопротеидов низкой плотности было на верхней границе нормы, отмечалось снижение уровня липопротеидов высокой плотности ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1
Лабораторные показатели у пациентов с ИИ в дебюте КВИ (на момент поступления)

Показатели	Среднее значение	Референсные значения
Лейкоциты	$13,7 \pm 6,9 \times 10^9 / \text{л}^*$	$3,98 - 10,4 \times 10^9 / \text{л}$
Тромбоциты	$139 \pm 32 \times 10^9 / \text{л}^*$	$180 - 320 \times 10^9 / \text{л}$
СОЭ	12 ± 2 мм/ч	1-10 мм/ч
СРБ	$62 \pm 5,2$ мг/л**	0-5 мг/л
Фибриноген	970 ± 200 мг%**	200-400 мг%
Д-димер	$3,3 \pm 1,9$ мкг/мл**	0-0,5 мкг/мл
Общий холестерин	$5,14 \pm 0,6$ ммоль/л	3,1-5,2 ммоль/л
ЛПНП	$3,3 \pm 0,8$ ммоль/л	0-3,37 ммоль/л
Триглицериды	$1,2 \pm 0,6$ ммоль/л	0,85-1,97 ммоль/л
ЛПВП	$0,8 \pm 0,2$ ммоль/л*	1,04-1,55 ммоль/л

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверное отличие показателей от референсных значений.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) брахиоцефальных сосудов не отмечалось наличие значимого стеноза (табл. 2) ни у одного из обследованных пациентов.

Таблица 2
Данные УЗДС брахиоцефальных артерий у пациентов с ИИ в дебюте КВИ

Выявленные изменения	Количество пациентов	
	абс.	%
Стеноз (30-50%) левой ВСА	5	33,3
Стеноз (30-40%) в устье обеих ВСА	7	46,7
Гипоплазия позвоночной артерии (ПА)	2	13,3
Экстравазальная компрессия обеих ПА	1	6,7
Итого	15	100,0

Вместе с тем обращает внимание, что у 5 пациентов с инсультом в бассейне левой ВСА (СМА) отмечался стеноз (30-50%) одноименной ВСА, а у 7 пациентов с ИИ в бассейне правой ВСА (СМА) — стеноз в обеих внутренних сонных артериях. У одного пациента с ИИ в вертебрально-базиллярном

бассейне выявлена гипоплазия правой позвоночной артерии.

У молодого больного 38 лет с обширным верифицированным очагом инфаркта в бассейне левой ВСА выявлена экстравазальная компрессия обеих позвоночных артерий со снижением линейной скорости кровотока на 30%. Проведен углубленный анализ данного клинического наблюдения и результатов методов нейровизуализации и гемостазиологического исследования. У пациента наблюдалась сенсомоторная афазия, левосторонний глубокий гемипарез с чувствительными нарушениями (по шкале NIHSS — 16 баллов). Мульти-спиральная компьютерная томография (МСКТ) в нативном режиме и с многофазным контрастным усилением МСКТ ангиография выявила признаки обширного инфаркта левого полушария головного мозга в бассейне левой среднемозговой артерии (СМА) (острый период). Протяженный тромбоз, полную окклюзию левой СМА. Вариант гипоплазии левой задней соединительной артерии (ЗСоА). Магнитно-резонансная ангиография (МРАГ) выявила признаки тромбоза левой ВСА, СМА, гипоплазию левой ПА.

По результатам дополнительной лабораторной диагностики был выявлен положительный волчаночный антикоагулянт и антитела к β -2 гликопротеину, что могло свидетельствовать о признаках антифосфолипидного синдрома. Суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) зарегистрировала синусовый ритм с эпизодами синусовой аритмии. Эхокардиография с цветным доплеровским картированием не выявила изменений — размеры сердца в пределах нормы, клапаны сердца не изменены. Глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена. Диастолическая функция левого желудочка не нарушена.

У всех пациентов с ИИ в дебюте КВИ на вторые-третьи сутки после поступления в неврологический стационар появлялся общеинфекционный симптомокомплекс с гипертермией на уровне субфебрильных значений $37,4 \pm 0,7^\circ$ и лейкоцитозом до $13,7 \pm 6,9 \times 10^9$ /л. Увеличение СРБ и гиперфибриногенемия также свидетельствовали о воспалительном процессе, не указывая на его специфичность. Увеличение Д-димера могло свидетельствовать как о наличии инфекционного процесса, так и об увеличении продукции фибрина, что могло быть связано с образованием тромбов и нарушением нормального кровотока. Однако увеличение Д-димера может быть и показателем дисбаланса между свертывающей и противосвертывающей системой в дебюте КВИ.

Объем поражения легких по данным компьютерной томографии у этих пациентов варьировал: у 9 пациентов (69,2%) — менее 50% поражения легких, у 4 пациентов (30,8%) — более 50% поражения легочной ткани. У большинства исследуемых (69,2%) преобладали I и II степени дыхательной недостаточности. У 38-летнего пациента с обширным очагом инфаркта в левой СМА объем поражения легких составил 40%.

При получении положительного результата ПЦР-диагностики пациенты были переведены в специализированный инфекционный стационар для лечения новой коронавирусной инфекции. На момент перевода отмечалось прогрессирование неврологической симптоматики, средний балл по шкале NIHSS составил $12,1 \pm 5,5$ баллов. Только одному из пациентов на момент поступления в стационар была выполнена системная тромболи-

тическая терапия со значимым эффектом — регрессом неврологической симптоматики с NIHSS 12 баллов до NIHSS 8 баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты с ИИ в дебюте КВИ (за исключением одного 38-летнего пациента) составляли старшую возрастную группу и имели факторы риска развития цереброваскулярной патологии. У всех имела место артериальная гипертензия, практически у половины (46,7%) из которых наблюдался сахарный диабет 2 типа, в трети случаев — ишемическая болезнь сердца и в большинстве случаев (86,7%) преобладала дислипидемия. Таким образом, коморбидная патология у пациентов с ИИ в дебюте КВИ практически не отличалась от факторов риска в развитии ИИ. Развитие инсульта на фоне КВИ у пациентов старшей возрастной группы при наличии артериальной гипертензии и коморбидной патологии отмечали и другие авторы [15, 16]. Авторы отмечали высокий уровень криптогенных инсультов вследствие затруднения проведения диагностического исследования.

Несмотря на то что по данным УЗДС брахиоцефальных сосудов не отмечалось наличие значимого стеноза в ипсилатеральной очагу ишемии ВСА, были выявлены скомпрометированные сосуды в виде стеноза ВСА от 30 до 50%, коррелирующие со стороной инфаркта головного мозга, а в случае ИИ в вертебрально-базиллярном бассейне выявлена гипоплазия правой позвоночной артерии.

Можно сопоставить развитие ишемического инсульта у больных в дебюте КВИ с описанными ранее сосудистыми проявлениями при клещевом энцефалите (КЭ). В.П. Коневым [17] в морфогенезе КЭ, вызванном экспериментально штаммами, выделенными от больных с очаговыми формами инфекции, была отмечена ранняя сосудисто-пролиферативная реакция на фоне нарастающего клеточного иммунитета, которая предшествует клиническим проявлениям инфекции или развивается с ними параллельно. Начальные сосудистые изменения в виде расстройства кровообращения в артериолах, венах и капиллярах были отмечены в первые 24 часа после введения вируса и определены радиометки вирусной РНК над эндотелиальными клетками капилляров [18].

Установленный в острый период КЭ у лиц старших возрастных групп факт развития острого и декомпенсации хронического нарушения мозгового кровообращения М.В. Надеждина [19] объясняет тем, что под влиянием вирусной инфекции реализуется латентная органическая патология сосудов головного мозга, автор рассматривает возможность инсультообразного течения острого КЭ как одну из его особенностей у лиц пожилого возраста. В первую неделю острого периода КЭ, в период формирования основного ядра неврологической симптоматики выявляемые клинические проявления сопровождались гемостазиологическими сдвигами в виде повышения фибриногена, тромбоцитопении потребления, увеличения растворимых фибриномономерных комплексов, что соответствовало развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) через активацию тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. При этом наблюдалось усиленное тромбообразование с уменьшением количества тромбоцитов [20, 21].

Установлено, что SARS-CoV-2 вызывает клинический COVID-19 благодаря своему сродству

к рецепторам АПФ2, которые также в избытке присутствуют в эндотелии сосудов [22], где инфекция вызывает воспалительную реакцию (лимфоцитарный эндотелиит) [23], которая была постулирована как один из субстратов тромботических осложнений этой инфекции. В недавнем патологическом исследовании у пациентов с инфекцией COVID-19 Z. Varga с соавторами [23] выявили вирусные включения в эндотелиальных клетках почек, сердца, легких и тонкого кишечника с сопутствующей широко распространенной эндотелиальной дисфункцией и апоптозом. Было высказано предположение, что вирусная инвазия эндотелия сосудов вызывает активацию систем контакта и комплемента, которые, в свою очередь, инициируют тромботические и воспалительные каскады, приводящие к повреждению внутренних органов [24, 25]. H. Weidmann с соавторами [26] рассмотрели роль воспаления в тромбозе.

Следует обратить внимание на то, что у всех обследованных пациентов с ИИ в дебюте КВИ уже в первых лабораторных анализах выявлялись тромбоцитопения, умеренный лейкоцитоз, тенденция к повышению СОЭ, увеличение СРБ, фибриногена и D-димера при отсутствии гипертермии на момент поступления, что могло быть прогностическим признаком наличия инфекционного процесса. Подозрение же на развитие КВИ появлялось только с возникновением субфебрилитета, причем не более 37,5°, а верификация после проведения ПЦР-теста с выявлением РНК вируса COVID-19 (SARS-CoV-2).

Тромбоцитопения, увеличение фибриногена в 4-5 раз и D-димера в среднем более чем в 3-4 раза в острейшем периоде ишемического инсульта с большей вероятностью предполагало тенденцию к тромбообразованию на фоне развивающейся КВИ. S. Yaghi с соавторами [8] отметили, что высокие уровни D-димера чаще встречаются у пациентов с инсультом и COVID-19, и предположили, что гиперкоагуляция при этом заболевании может лежать в основе инсульта. Аналогичные данные были представлены SG Lee с соавторами [27], которые сообщили, что у 20-55% пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеются лабораторные признаки коагулопатии с повышением уровня D-димера до уровня, превышающего норму в два раза, небольшим удлинением протромбинового времени (на 1-3 с выше нормы), легкой тромбоцитопенией, а на поздних стадиях заболевания — снижением уровня фибриногена. Уровень D-димера, превышающий норму в 4 раза, был связан с 5-кратным увеличением вероятности критического заболевания.

У 38-летнего пациента с ИИ в бассейне левой ВСА и СМА наблюдалась двусторонняя экстравазальная компрессия по данным УЗДГ. У этого же пациента выявлена недостаточность виллизиева круга в виде гипоплазии левой ЗСоА, а также признаки антифосфолипидного синдрома, развитие которого могло быть также спровоцировано КВИ и в то же время наличие антифосфолипидного синдрома могло способствовать развитию тромбоза. Вместе с тем наличие дисгемии вследствие двусторонней экстравазальной компрессии, гипоплазии левой ЗСоА усугубляли включение коллатерального кровотока и вызвали обширный инфаркт с глубоким неврологическим дефицитом.

В отношении присутствия антифосфолипидных антител данные неоднозначны, поскольку они присутствовали у пациентов с множеством

других признаков гиперкоагуляции, а изолированное обнаружение волчаночного антикоагулянта не было связано с высоким риском тромбоза. Так, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые и антитела против β -гликопротеина I) были зарегистрированы у пациентов с COVID-19 с множественными инфарктами полушарий и сопутствующим повышением протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, D-димера и СРБ [28]. Сообщалось, что волчаночный антикоагулянт присутствовал у 45% пациентов (n=50) с COVID-19 по сравнению только с 10% пациентов с антителами против кардиолипина [29]. Вместе с тем в другом исследовании волчаночный антикоагулянт был выявлен у 31 из 34 (91%) пациентов с COVID-19, у которых было повышено АЧТВ, но частота венозной тромбоза в этой группе была низкой (2 пациента; 6%) [30].

В небольших сериях исследований подтверждены случаи окклюзии крупных сосудов, и авторы подчеркивают высокую частоту инсульта у молодых пациентов с COVID-19 (в возрасте 33-49 лет) с низкой распространенностью обычных факторов риска инсульта и повышенными маркерами воспаления (ферритин) и коагуляции (D-димер и фибриноген) [31]. Высокая частота ишемического инсульта у молодых людей с COVID-19 и недостаточность сосудистых факторов риска повышают вероятность того, что за возникновение ИИ могут быть ответственны механизмы, характерные для COVID-19, которые могут включать нарушения в эндотелии сосудов, связанные с прямой вирусной инвазией и воспалением («эндотелиит»), наряду с результатами «цитокинового шторма» (обычно наблюдаемого в этой группе пациентов).

Таким образом, вызванное вирусом SARS-CoV-2 протромботическое состояние может играть дополнительную синергичную роль, реализуя имеющиеся у пациентов факторы риска для раннего развития ишемических инсультов всех типов у пациентов с COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ишемическим инсультом в дебюте КВИ составляли старшую возрастную группу с преобладанием лиц мужского пола и имели следующие факторы риска развития ИИ: стеноз ВСА 30-50% и артериальную гипертензию в 100% случаев, дислипидемию — в 86,7%; сахарный диабет 2 типа — в 46,7%; ишемическую болезнь сердца — в трети случаев.

2. У большинства (69,2%) пациентов с ИИ в дебюте КВИ преобладали I и II степени дыхательной недостаточности, объем поражения легких по данным компьютерной томографии не превышал 50%. Четкой зависимости между тяжестью, локализацией ИИ и степенью дыхательной недостаточности не установлено.

3. У всех пациентов старшей возрастной группы локализация ИИ в дебюте КВИ соответствовала стороне выявленного УЗДС стеноза ВСА от 30 до 50%. В случае развития ИИ в молодом возрасте имелись признаки антифосфолипидного синдрома, двусторонняя экстравазальная компрессия обеих ПА и гипоплазия ЗСоА ипсилатерально очагу обширного инфаркта в бассейне левой СМА.

4. Особенностью дебюта новой коронавирусной инфекции в острейшем периоде ишемического инсульта являлось отсутствие субфебрилитета

при наличии лейкоцитоза, увеличении СРБ, тромбоцитопении гиперфибриногемии, увеличении D-димера более чем в 3 раза с ранней активацией тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

5. Выявленные факты дебюта ИИ без гипертермии в связи с настоящей эпидемиологической

обстановкой позволяют рекомендовать раннее выполнение ПЦР-теста и последующую госпитализацию в специализированное учреждение с адекватным лечением КВИ под наблюдением и корректировкой лечения совместно с неврологами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): документ Министерства здравоохранения Российской Федерации // Временные методические рекомендации, версия 12. Москва. 21.09.2021. 236 с.
2. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues / Li M. Y., Li L., Zhang Y., Wang X. S. // Infect Dis Poverty. 2020. № 28. P. 1-7.
3. Neurological manifestations of coronavirus infections — a systematic review / J. Almqvist [et al.] // Ann Clin Transl Neurol. 2020. № 7. P. 2057-2071.
4. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System // Cell. 2020. T.183. № 1. P.16-27.
5. Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurology. 2020. № 77. p. 1-9.
6. Прохорова Т. В., Надеждина М. В. Влияние цереброваскулярной патологии на течение и исходы коронавирусной инфекции COVID-19 // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной году науки и технологий. 2021. Т.2. С.105-111.
7. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel / Qureshi AI [et al.] // Int J Stroke. 2020. № 15. P. 540-554.
8. SARS2-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system / Yaghi S [et al.] // Stroke. 2020. № 51. P. 2002-2011.
9. Treatment of acute ischemic stroke due to large vessel occlusion with COVID-19: experience from Paris / Escalard S [et al.] // Stroke. 2020. № 51. P. 1-4.
10. Vogrig A., Gigli G. L., Bnà C. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics // Neuroscience Letters. 2021. № 743. P.1-8.
11. Mechanisms of Stroke in COVID-19 / JD Spence [et al.] // Cerebrovascular Disease. 2020. № 49. P.451-458.
12. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young / Oxley TJ [et al.] // N Engl J Med. 2020. № 382. P. 1-3.
13. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 / Beyrouti R [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020. № 8. P. 889-891.
14. Всероссийское общество неврологов. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Под редакцией академика РАН Е.И. Гусева. Москва, 2017. 92 с.
15. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: report of an international panel / Qureshi AI [et al.] // Int J Stroke. 2020. № 5. P. 540 -554.
16. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with a history of stroke in Wuhan, China. / Qin C [et al.] // Stroke. 2020. № 51. P.2219-2223.
17. Конев, В. П. Естественный морфогенез и индуцированный патоморфоз клещевого энцефалита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.15. – Омск, 1995. – 42 с.
18. Конев В. П., Кветкова Э. А. РНК вируса клещевого энцефалита — новый маркер в диагностике болезни // Природноочаговые болезни человека : мат. науч. конф. Омск. 1996. С. 40-45.
19. Надеждина, М. В. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита, оптимизация лечения в остром периоде : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13. – М., 2001. – 400 с.
20. Надеждина М. В., Топоркова М. Г., Федчук Т. Н. Особенности развития очаговой формы клещевого энцефалита и динамика мозгового кровотока в пожилом возрасте // Журнал инфекционной патологии. 2005. Т. 12. № 3-4 С. 104-106.
21. Топоркова М. Г. Состояние церебральной гемодинамики у больных клещевым энцефалитом в остром и отдаленном периодах заболевания : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13. – Пермь, 2007. – 26 с.
22. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / Hamming I [et al.] // J Pathol. 2004. № 203. P. 631-637.
23. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Varga Z. [et al.] // Lancet. 2020. № 395. P.1417-1418.
24. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases / Magro C [et al.] // Transl Res. 2020. № 220. P. 1-13.
25. Maglakelidze N., Manto K. M., Craig T. J. A review: does complement or the contact system have a role in protection or pathogenesis of COVID-19? // Pulm Ther. 2020. № 6. P. 169-176.
26. The plasma contact system, a protease cascade at the nexus of inflammation, coagulation and immunity / Weidmann H. [et al.] // Biochim Biophys Acta. 2017. № 1864. P. 2118-2127.
27. Lee S. G., Fralick M., Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19 // CMAJ. 2020. № 192. P. 583.
28. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19 / Zhang Y [et al.] // N Engl J Med. 2020. № 382. P.1-3.
29. Harzallah I., Debliguis A., Drenou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19 // J Thromb Haemost. 2020. № 383. P. 1.
30. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with COVID-19 / Bowles L [et al.] // N Engl J Med. 2020. № 383. P. 1-3.
31. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young / Oxley T. J. [et al.] // N Engl J Med. 2020. № 382. P. 1-3.

Сведения об авторах:

М.В. Надеждина — доктор медицинских наук, профессор
Т.В. Прохорова — врач-невролог

Information about the authors

M.V. Nadezhdina — Doctor of Medicine, Professor
T.V. Prokhorova — Neurologist

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

Статья поступила в редакцию 11.11.2021; одобрена после рецензирования 26.11.2021; принята к публикации 27.12.2021.
The article was submitted 11.11.2021; approved after reviewing 26.11.2021; accepted for publication 27.12.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 6. С. 69-74.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 6. P. 69-74

Научная статья
УДК: 616.36-002-076
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-6-69-74

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Вячеслав Сергеевич Чернов

5 Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации,
Екатеринбург, Россия
medic.tgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6801-026X>

Аннотация

Введение. Несмотря на успехи в лечении хронического гепатита С (ХГС), заболеваемость ХГС остается на высоком уровне. Даже в эпоху противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) оценка степени фиброза в ткани печени является необходимым исследованием у всех пациентов с ХГС. От его результатов зависит прогноз течения заболевания, оценка степени безотлагательности терапии, а также выбор тактики лечения. **Цель исследования** — провести сравнительную диагностику стадий фиброза печени (ФП) у женщин с хроническим гепатитом С по данным ультразвуковой эластометрии и биопсии. **Материал и методы.** Для достижения поставленной цели проведено комплексное клиническое, лабораторное (в том числе вирусологическое), инструментальное обследование 93 пациенток с ХГС репродуктивного возраста. **Результаты.** При интерпретации результатов установлено, что ультразвуковая эластометрия у женщин с хроническим гепатитом С сопоставима с результатами чрезкожной пункционной биопсии печени. **Дискуссия.** Хронические гепатиты наносят значительный экономический ущерб системам здравоохранения. Основным фактором, влияющим на снижение заболеваемости и риска осложнений, является ранняя диагностика HCV-инфекции и своевременная противовирусная терапия. Главной задачей терапии является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), а также уменьшение активности воспаления и стадии ФП у больных ХГС. Изолированное применение ультразвуковой эластометрии печени (УЗЭМП) на ранних стадиях заболевания малоинформативно, поэтому целесообразно использовать сочетание различных методик, а на стадии ЦП пункционную биопсию можно смело заменить на УЗЭМП. **Заключение.** По данным проведенного сравнительного ROC-анализа результатов ультразвуковой эластографии и пункционной биопсии печени установлена высокая чувствительность и специфичность указанных методов диагностики стадии ФП. Сопоставимость ультразвуковой эластографии печени с результатами пункционной биопсии у женщин молодого возраста увеличивается по мере прогрессирования ФП и может использоваться для определения его степени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, цирроз печени, пункционная биопсия печени, ультразвуковая эластометрия печени, противовирусная терапия.

Для цитирования: Чернов, В. С. Анализ чувствительности и специфичности ультразвуковой эластометрии печени у женщин с хроническим гепатитом С // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 69-74. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-69-74>.

@ Чернов В.С.

ANALYSIS OF THE SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF ULTRASOUND ELASTOMETRY OF THE LIVER IN WOMEN WITH CHRONIC HEPATITIS C

Vjacheslav S. Chernov

5 VCG VNG of Russia, Ekaterinburg, Russia
medic.tgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6801-026X>**Abstract**

Introduction. Despite the success in the treatment of chronic hepatitis C (HCV), the incidence of HCV remains at a high level, and the assessment of the degree of liver fibrosis is relevant in all patients with HCV. **The aim of the study** was to conduct a comparative diagnosis of the stages of liver fibrosis in women with chronic hepatitis C according to ultrasound elastometry and biopsy. **Materials and Methods.** To achieve this goal, a comprehensive clinical, laboratory (including virological), instrumental examination of 93 patients with HCV of reproductive age was conducted. **Results.** When interpreting the results, it was found that ultrasound elastometry in women with chronic hepatitis C is comparable to the results of percutaneous puncture liver biopsy. **Discussion.** Chronic hepatitis causes significant economic damage to health systems. The main factor affecting the reduction of morbidity and the risk of complications is the early diagnosis of HCV infection and timely antiviral therapy. The main objective of therapy is to achieve a stable virological response (SVR), as well as to reduce the activity of inflammation and the stage of AF in patients with HCV. The isolated use of serum markers of fibrosis and ultrasound elastometry of the liver at the early stages of the disease is not informative enough, so it is advisable to use a combination of different techniques, and at the CP stage, a puncture biopsy can be safely replaced with ultrasound elastometry of the liver, especially for the purpose of dynamic monitoring of patients with HCV. **Conclusion.** According to the comparative ROC-analysis of the results of ultrasound elastography and puncture liver biopsy, the high sensitivity and specificity of these methods for diagnosing liver fibrosis was established. The comparability of ultrasound elastography of the liver with the results of puncture biopsy, in young women, increases with the progression of liver fibrosis, and can be used to determine its degree.

Keywords: chronic hepatitis C, liver fibrosis, liver cirrhosis, puncture liver biopsy, ultrasound liver elastometry, antiviral therapy.

For citation:

Chernov, V. S. Analysis of the sensitivity and specificity of ultrasound elastometry of the liver in women with chronic hepatitis C // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 69-74. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-69-74>.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении хронического гепатита С (ХГС), связанные с все более широким применением противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), заболеваемость ХГС по-прежнему остается на высоком уровне [1, 2, 4, 6]. Оценка степени фиброза в ткани печени является необходимым исследованием у всех пациентов с ХГС. От его результатов зависит прогноз течения заболевания, оценка степени безотлагательности терапии, а также выбор тактики лечения. Наличие портального или септального фиброза увеличивает риски развития цирроза: при портальном (F1) — в ближайшие 18-20 лет, а при септальном — в ближайшие (F2) 8-10 лет [3]. Кроме того, существуют факторы, способствующие прогрессированию фиброза у пациентов с ХГС. При их наличии необходимо мониторирование степени фиброза печени [7, 25].

В оценке степени фиброза печени при HCV-инфекции биопсия печени является золотым стандартом, однако эта манипуляция требует согласия пациента на исследование, высокой квалификации оператора и квалифицированной гистологической интерпретации, которые не всегда доступны [3]. Диагностику степени фиброза печени можно проводить и неинвазивными методами: транзиентной или магнитнорезонансной фиброэластометрией и различными вариантами анализа сывороточных биомаркеров. Все перечисленные методы имеют как достоинства, так и недостатки.

Цель исследования — сравнительная диагностика стадий фиброза печени у женщин с хроническим гепатитом С по данным ультразвуковой эластометрии и биопсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках диссертационного исследования Чернова В.С. на тему «Клинико-лабораторная и эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С у женщин молодого возраста» по научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, проводимого согласно плану научной работы кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, было проведено комплексное обследование 93 пациентов с ХГС молодого (18-49 лет) возраста, находившихся на лечении в инфекционном отделении ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь ВНГ РФ» в 2019-2021 гг. Работу проводили в соответствии с биомедицинской этикой согласно требованиям Женевской конвенции о правах человека (1997г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000г.) при одобрении независимого этического комитета ВМедА им. С.М. Кирова (протокол № 230 от «17» декабря 2019 г.).

Введение, хранение, накопление и первичная группировка данных выполнялась с помощью средств MS Office.

Статистическая обработка данных исследования производилась при помощи пакета прикладных программ для статистической обработки данных IBM SPSS Statistics 20 (Регистрационный номер 10380202; действующая лицензия, число рабочих мест — 20, дата последнего обновления 26.06.2019г.).

Математическое и статистическое описание сформированного массива данных осуществлялось традиционными методами исследования:

- частотная и структурная характеристика качественных показателей;
- расчет числовых характеристик положения, диапазона колебаний, точности и надежности количественных показателей;
- графическое и табличное представление результатов.

Изучение связей между количественными признаками с помощью коэффициента корреляции Пирсона, между качественными признаками посредством построения таблиц сопряженности и на их основе расчета χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера.

Оценка значимости различия количественных показателей в двух группах проводилась с использованием параметрического критерия t-Стьюдента в трех и более группах с помощью дисперсионного анализа (при соответствии распределения показателя нормальному закону или близкому к нему). Достоверность различий в двух связанных выборках оценивали по Т-критерию Уилкоксона. Расчет велся автоматизированными средствами из состава программы IBM SPSS Statistics 20 (непараметрические критерии для связанных выборок).

В случае отличия распределения показателя от нормального закона и при малом числе наблюдений оценка различия в двух группах осуществлялась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. В случае трех групп и более для проверки равенства медиан применялся дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса.

Для оценки чувствительности и специфичности количественных показателей использовался анализ ROC-кривых (Receiver operating characteristic).

Критерии включения пациенток в исследование:

- женщины с диагнозом ХГС, подтвержденным методами ИФА и ПЦР;
- длительность заболевания более 6 месяцев с момента диагностики HCV-инфекции;
- возраст женщин от 18 лет до 49 лет;
- наличие добровольного информированного согласия на проведение исследования и лечения;
- отсутствие ранее проведенного противовирусного лечения ХГС.

Критерии исключения из исследования:

- мужской пол;
- возраст менее 18 лет и старше 49 лет;
- алкоголизм, наркомания;
- наследственные и генетические заболевания печени;
- аутоиммунные поражения печени;
- отказ от инвазивного и неинвазивного метода исследования и/или отказ от лечения;
- беременность;
- микст гепатиты и ко-инфекция ХГС с другими вирусными инфекциями (HBV, HAV, HDV, HIV).

Диагноз ХГС был установлен на основании комплексного клинико-эпидемиологического ана-

мнеза, объективного осмотра, лабораторных данных: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимического анализа крови, исследования иммунного статуса, определения количественного содержания в крови РНК ВГС и его генотипирование. Выполнены инструментальные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, УЗИ органов малого таза, ультразвуковая эластометрия (УЗЭМ) печени, гастроскопия, пункционная биопсия печени (ПБП).

Средний возраст среди женщин с ХГС составил $38,6 \pm 0,8$ лет, индекс массы тела (ИМТ) — $26,9 \pm 0,5$ кг/м².

По результатам ПБП больные ХГС по стадии фиброза печени распределились следующим образом: F0-1 (слабый фиброз) — 62,4% (58 человек), F-2 (умеренный фиброз) — 20,4% (19 человек), доля пациенток с выраженным фиброзом (F3) — 7,52% (7 человек) и циррозом печени (ЦП) — F4 — составила 9,67% (9 человек).

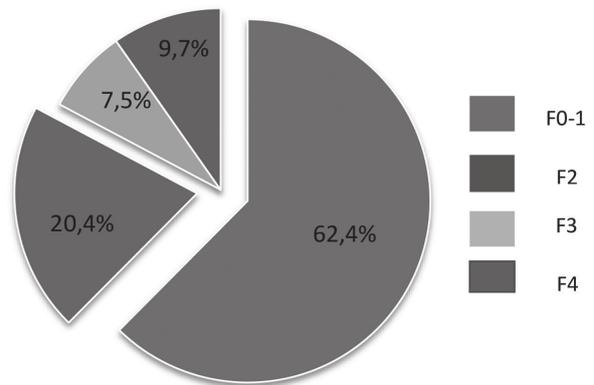


Рис. 1. Распределение женщин с HCV по стадии фиброза печени (%)

HCV-инфекция в исследуемой группе преимущественно представлена генотипом 3 — 41 человек (44,1%) и генотипом 1 — 41 человек (44,1%), с генотипом 2 — 11 человек (11,8%). Высокая вирусная нагрузка (более 106 МЕ/мл) отмечалась у 81,7% (58 женщин), низкая (менее 106 МЕ/мл) — у 18,3% (13 женщин). Предполагаемые сроки инфицирования у большинства женщин (более 50%) — от одного года до пяти лет.

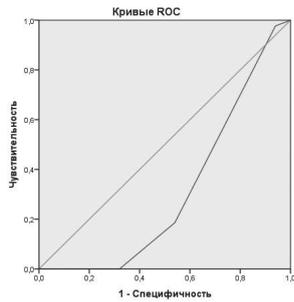
РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная диагностика стадий фиброза печени у женщин с хроническим гепатитом С по данным ультразвуковой эластометрии и биопсии

В ходе анализа данных ультразвуковой эластометрии печени (УЗЭМП) на разных стадиях фиброза у женщин с ХГС установлено (табл. 1):

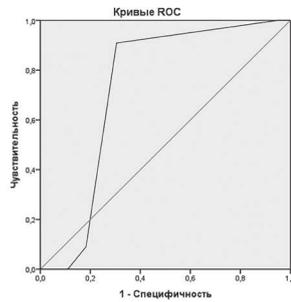
- на стадии фиброза печени F0-1 метод характеризуется сравнительно низкой информативностью (истинная площадь < 0,5) (рис. 2);
- на стадии фиброза F2 чувствительность метода ближе к удовлетворительной и УЗЭМП может применяться для динамического мониторинга, площадь ROC — кривой — 73,0% (рис. 3);
- высокая чувствительность метода на стадии F3 позволяет применять УЗЭМП для первичного обследования и мониторинга стадии фиброза печени в динамике, площадь ROC-кривой — 84,3% (рис. 4);
- высокая информативность УЗЭМП на стадии цирроза печени, площадь ROC-кривой — 98,2%.

Диагностическая ценность и эффективность УЗЭМП на стадии фиброза F4 приближена к «золотому стандарту» (рис. 5) и чрезвычайно перспективна для оценки прогноза заболевания, что согласуется с данными ряда других исследователей [1, 3, 8, 9].



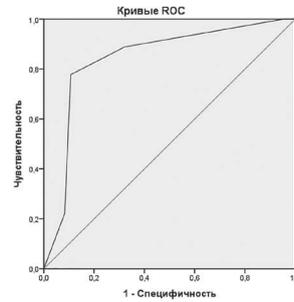
Диагональные сегменты формируются совпадением.

Рис. 2. ROC-анализ чувствительности УЗЭМП на стадии F0-1, площадь ROC-кривой — 31,2% (AUROC 0,312; 95% ДИ 0,204-0,421; p=0,05)



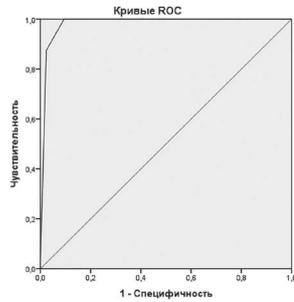
Диагональные сегменты формируются совпадением.

Рис. 3. ROC-анализ чувствительности УЗЭМП на стадии F2, площадь ROC-кривой — 73,0% (AUROC 0,730; 95% ДИ 0,616-0,844; p=0,014)



Диагональные сегменты формируются совпадением.

Рис. 4. ROC-анализ чувствительности УЗЭМП на стадии F3, площадь ROC-кривой — 84,3% (AUROC 0,843; 95% ДИ 0,710-0,977; p=0,01)



Диагональные сегменты формируются совпадением.

Рис. 5. ROC-анализ чувствительности УЗЭМП на стадии F4, площадь ROC-кривой — 98,2% (AUROC 0,982; 95% ДИ 0,958-1,0; p=0,00)

Таблица

Площадь под кривой

Стадия фиброза печени	Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая Знач. ^б	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
F0-1	0,312	0,055	0,002	0,204	0,421
F2	0,730	0,058	0,014	0,616	0,844
F3	0,843	0,068	0,001	0,710	0,977
F4	0,982	0,013	0,000	0,958	1,000

Примечание: а — в непараметрическом случае; б — нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современном здравоохранении по-прежнему актуальной остается проблема ВГС, которая требует разносторонних решений ввиду отсутствия специфической вакцинопрофилактики, высокой частоты хронизации заболевания, ежегодному приросту инфицированных в количестве 3-4 млн. человек [10, 12, 15, 16]. По данным ВОЗ отмечается рост HCV-инфекции как в развитых, так и в разви-

вающихся странах, количество больных составляет более 71 миллиона человек [23, 26, 29]. Ежегодно от вирусного гепатита С умирают более 700 000 человек [20, 21, 31]. В Российской Федерации насчитывается 2175000 пациентов с ХГС нуждающихся в лечении [1, 2, 12, 13]. Хронические гепатиты наносят наибольший экономический ущерб на 1 случай заболевания, а по суммарному ущербу уступают только гриппу и другим острым респираторным заболеваниям [13, 14, 27]. Клинической особенностью хронического гепатита является формирование ЦП или ГЦК [11, 18, 25]. Большинство инфицированных не знают о своем заболевании и, соответственно, о стадии патологического процесса [22, 30]. Основным фактором, влияющим на снижение заболеваемости и риска осложнений, является ранняя диагностика HCV-инфекции и своевременная ПВТ. Главной задачей терапии, является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), а также уменьшение активности воспаления и стадии ФП у больных ХГС [24, 28, 32].

Результаты ранее проведенных исследований, в том числе ROC-анализа, у больных ХГС подтвердили низкую информативность сывороточных методик диагностики стадии ФП, особенно на начальных его стадиях F0-1 и стадии F2 у больных ХГС, а это значит, что предполагать стадию патологического процесса исключительно по лабораторным показателям затруднительно. Только на стадии F3 и стадии ЦП лабораторные тесты чувствительны. У Пироговой И.Ю. (2011г) проведено исследование (297 человек) по определению чувствительности лабораторных тестов, но они сравнивались лишь с показателями УЗЭМП [9]. Получены результаты, аналогичные нашим данным — высокая информативность этих методов только на стадии ЦП [6]. Аналогичные взаимосвязи стадии ФП с биохимическими показателями получены в работе Глазковой Е.Я. (2015 г.) [6]. Результаты УЗЭМП на стадии фиброза F0-1 — метод характеризуется низкой информативностью (AUROC 0,166), на стадии фиброза F2 чувствительность метода ближе к удовлетворительной и УЗЭМП может применяться для мониторинга (AUROC=0,676). Чувствительность метода на стадии F3 позволяет использовать УЗЭМП для первичного обследования и мониторинга оценки ФП (AUROC=0,847). Высокая информативность УЗЭМП зарегистрирована на стадии ЦП, площадь ROC-кривой — 98,2%. Таким образом, диагностическая возможность и эффективность УЗЭМП на стадии фиброза F3-F4 практически «безгранична» и имеет широкую перспективу для оценки прогноза заболевания. В то время, как биопсия печени требует наличия информированного согласия пациента на исследование, высокой квалификации оператора и квалифицированной гистологической интерпретации, и в силу своей инвазивности, не может быть воспроизводима с той же частотой, что и УЗЭМП. Результаты анализа диагностической чувствительности неинвазивных методов диагностики ФП аналогичны исследованиям Ziolo M. (2005 г.), Коноваловой О.Н. (2009 г.) [6]. В работе Павлова Ч.С. (2009г) сравнительные диагностические возможности УЗЭМП и Фибротеста на стадии фиброза F1-F2 по результатам ROC-анализа оценивались выше (AUROC>0,650) [5]. Однако в исследовании Павлова Ч.С. обследовано методом УЗЭМП всего 50 человек, из них больных ХГС было 40 человек и 10 человек ХГВ [5]. Изолированное применение данных методов на ранних стадиях заболевания мало

информативно, поэтому целесообразно использовать сочетание различных методик, а на стадии ЦП пункционную биопсию можно заменить на УЗЭМП, особенно с целью динамического наблюдения за больными ХГС [17, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного сравнительного ROC-анализа результатов ультразвуковой эластографии и пункционной биопсии печени установ-

лена высокая чувствительность и специфичность указанных методов диагностики стадии ФП. Сопоставимость ультразвуковой эластографии печени с результатами пункционной биопсии, у женщин молодого возраста, увеличивается по мере прогрессирования ФП, и может использоваться для определения его степени. Учитывая неинвазивность и воспроизводимость УЗЭМП, может выполняться неоднократно и использоваться для динамического наблюдения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Вирусные гепатиты / Жданов К. В., Лобзин Ю. В., Гусев Д. А., Козлов К. В. – С-Пб.: Фолиант, 2011.
2. Козлов, К. В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.09. – С-Пб, 2015.
3. Вирусный (HCV) цирроз печени: выбор оптимального лечения / Лопаткина Т. Н., Танащук Е. Л., Бурневич Э. З., Абдурахманов Д. Т. // Фарматека, 2017. № 2 (335). С. 30-34.
4. Анализ взаимосвязи между стадиями фиброза печени и вирусологическими, иммунологическими и некоторыми генетическими показателями пациентов с хроническим гепатитом С / Николаев Л. И., Сапронов Г. В., Куприянов В. В. [и др.] // Инфекционные болезни. – 2017, Т. 15, № 4. С. 42-48.
5. Павлов Ч. С. Глушенков Д. В. Оценка эффективности лечения неалкогольного стеатогепатита с использованием методов неинвазивной диагностики / Человек и лекарство / Актуальные вопросы медицины / Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17, № 5. – С. 322-328.
6. Патлугов, Е. П. Клиническая и прогностическая оценка инвазивной и неинвазивной методик диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Патлугов Евгений Павлович. – Москва, 2018. – 25 с.
7. Патлугов Е. П., Чернов В. С., Абрамова Т. С. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика ХГС у женщин фертильного возраста / Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 05(160). – С. 29-34.
8. Патлугов Е. П., Чернов В. С., Тимерханова О. М. Естественное течение хронического гепатита С у женщин фертильного возраста. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019. Т. 157. № 2. С. 23-26. DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.0047.
9. Пирогова И. Ю., Пышкин С. А. Алгоритм дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза у больных с хронической HCV и HBV инфекцией // Клини. перспективы. гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – № 2. – С. 3-10.
10. Сагалова О. И., Синеглазова А. В. Осведомленность врачей— терапевтов и врачей общей практики о гепатите С. Результаты опроса. Терапевтический архив. 2020. № 11. С. 5-12. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000664.
11. Вирусные гепатиты: Клиника, диагностика, лечение / Юшук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О. [и др.]. – 3-е издание, перераб. и доп. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2018. – 386 с.
12. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Юшук Н.Д. [и др.]. – 3-е издание, испр. и доп. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2017. – 96 с.
13. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 10-й выпуск / Под ред. В. И. Покровского, А. А. Тотоляна. – Спб. : ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016, 152 с.
14. Глобальная стратегия сектора здравоохранения ВОЗ по вирусному гепатиту 2016-2021гг. На пути у ликвидации вирусного гепатита / Всемирная организация здравоохранения. – 2016.
15. Premature ovarian senescence and a high miscarriage rate impair fertility in women with HCV / A. Karampatou, X. Han, L. A. Kondili [et al.] // Journal of Hepatology 2018 vol. 68/33–41.
16. Trial of Transplantation of HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients / Goldberg D. S., Abt P. L., Blumberg E. A. [at al.] // The New England Journal of Medicine. – 2017. 376: Pages 2394-2395. DOI: 10.1056/NEJMc1705221.
17. Point shear wave ultrasound elastography with Esaote compared to real-time 2D shear wave elastography with supersonic imagine for the quantification of liver stiffness / Mulazzani L., Salvatore V., Ravaioli F. [et al.] // J Ultrasound. – 2017. 20(3):213-225. DOI: 10.1007/s40477-017-0260-7.
18. Piscaglia F., Granito A., Bolondi L. DAAs for HCV and risk of hepatocellular carcinoma: current standpoint. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, November, 2018. Vol. 3, No. 11, Pages 736–738.
19. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage / Piscaglia F., Salvatore V., Mulazzani L., [at al.] // Ultraschall Med. 2016 Feb;37(1):1-5.
20. Reilley B., Leston J. A Tale of Two Epidemics — HCV Treatment among Native Americans and Veterans. The New England Journal of Medicine. August 31, 2017. 377: Pages 801-803. DOI: 10.1056/NEJMp1705991.
21. DC-SIGN Polymorphisms Associate with Risk of Hepatitis C Virus Infection Among Men who Have Sex with Men but not Among Injecting Drug Users / Steba G. S., Koekkoek S. M., Vanhommerig J. W. [et al.] // The Journal of Infectious Diseases, Volume 217, Issue 3, 17 January 2018, Pages 353–357.
22. Incarceration history and risk of HIV and hepatitis C virus acquisition among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis / Stone J., Fraser H., Lim A. G., [et al.] // The Lancet. Infectious Diseases, Vol. 18, Issue 12, Pages 1397-1409, December 01, 2018. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30469-9.
23. HCV core antigen as an alternative to HCV RNA testing in the era of direct-acting antivirals: retrospective screening and diagnostic cohort studies / Tilborg M. V., Marzooqi S. H. A, Wong W. W. L. [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology, September 28, 2018. Vol. 3, No. 12, P. 856–864.
24. Yu M. L., Chuang W. L. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 24(3): 336-345. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05789.x.
25. Ward J. W., Mermin J. H. Simple, Effective, but Out of Reach? Public Health Implications of HCV Drugs. The New England Journal of Medicine. December 31, 2015. 373: Pages 2678-2680. DOI: 10.1056/NEJMe1513245
26. Increased Risk for Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Among Medicaid Recipients / Watts T., Stockman L., Martin J. [et al.] // Wisconsin, 2011–2015. Morbidity and Mortality Weekly Report. October 27, 2017 / Vol. 66 / No. 42. Pages 1136–1139.
27. Westbrook R. H., Dusheiko G., Williamson C. Liver disease in pregnant women. Journal of Hepatology. 2016 vol. 64. Pages

993-945.

28. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection / Zeuzem S., Foster G. R., Wang S. [et al.] // The New England Journal of Medicine. January 25, 2018. 378: Pages 354-369. DOI: 10.1056/NEJMoa1702417

29. NS5A Sequence Heterogeneity and Mechanisms of Daclatasvir Resistance in Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection / Zhou N., Hernandez D., Ueland J. [et al.] // The Journal of Infectious Diseases, Volume 213, Issue 2, 15 January 2016, Pages 206-215.

30. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 // Journal of Hepatology. 2017, vol. 66, Pages 153-194.

31. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // Journal of Hepatology. Volume 69, Issue 2, August 2018, Pages 461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026

32. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C/© 2014-2017 AASLD and IDSA. Last Updated: September 21, 2017.

Сведения об авторе:

В. С. Чернов — старший врач— инфекционист

Information about the author

V. S. Chernov — senior infectious diseases doctor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 13.09.2021; одобрена после рецензирования 02.12.2021; принята к публикации 27.12.2021.

The article was submitted 13.09.2021; approved after reviewing 02.12.2021; accepted for publication 27.12.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 6. С. 75-81.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 6. P. 75-81

Научная статья
УДК: 616.98:616.24-002:612.751.3
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-6-75-81

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Юлия Николаевна Москалева¹, Юлия Борисовна Хаманова²,
Павел Леонидович Кузнецов³, Руслан Салаватович Галеев⁴

¹⁻⁴ ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Россия

^{2,3} ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

¹ juliya-m@bk.ru

² yngi@inbox.ru

³ kupal@mail.ru

⁴ galeev.ruslan2011@yandex.ru

Аннотация

Введение. Соединительная ткань встречается в организме человека повсеместно, наследственные нарушения соединительной ткани затрагивают несколько систем и органов, недифференцированная дисплазия соединительной ткани часто не диагностируется, протекает под маской другой патологии, а патогенетической основой COVID-19 является системное заболевание, связанное с воспалением сосудов и повреждением эндотелия. **Цель работы** — установить клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с дисплазией соединительной ткани. **Материалы и методы.** Исследование включало 117 пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 35 до 65 лет, госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40» города Екатеринбурга. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (n=90) — с наличием стигм дисплазии соединительной ткани и группа сравнения (n=27) — без признаков дисплазии соединительной ткани. Критерии включения: наличие стигм дисплазии соединительной ткани, наличие подтвержденной инфекции COVID-19 (ПЦР мазка из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2). Критерии исключения: возраст старше 65 лет, сопутствующая патология: заболевания опорно-двигательного аппарата, хроническая болезнь почек, беременность, ВИЧ-инфекция, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания. **Результаты.** Течение новой коронавирусной инфекции на фоне дисплазии соединительной ткани характеризуется: 1) лихорадкой у 100% больных; 2) поражением легких более 50% легочной ткани с признаками дыхательной недостаточности у 63%; 3) выраженным синдромом системного воспалительного ответа, проявляющимся значительным повышением С-реактивного белка и креатинфосфокиназы. **Обсуждение.** Анализ полученных результатов показал, что одним из предикторов тяжести течения COVID-19 инфекции может быть наличие соединительнотканых маркеров дисплазии (отношение шансов 7,4, 95% ДИ 2,6-21,3). **Заключение.** Новая коронавирусная инфекция COVID-19 протекает на фоне дисплазии соединительной ткани тяжелее с выраженным интоксикационным синдромом с ранним и более длительным проявлением острой дыхательной недостаточности. **Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, дисплазия соединительной ткани, симптомы, воспаление.

Для цитирования: Клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Ю. Н. Москалева, Ю. Б. Хаманова, П. Л. Кузнецов, Р. С. Галеев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 75-81. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-75-81>.

@ Москалева Ю.Н., Хаманова Ю.Б., Кузнецов П.Л., Галеев Р.С.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIAJulija N. Moskaleva¹, Julija B. Khamanova², Pavel L. Kuznetsov³, Ruslan S. Galeev⁴¹⁻⁴ City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia^{2, 3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ juliya-m@bk.ru² yngi@inbox.ru³ kupal@mail.ru⁴ galeev.ruslan2011@yandex.ru**Annotation**

Introduction. Connective tissue is ubiquitous in the human body, hereditary connective tissue disorders affect several systems and organs, undifferentiated connective tissue dysplasia is often not diagnosed, proceeds under the guise of another pathology, and the pathogenetic basis of COVID-19 is a systemic disease associated with vascular inflammation and endothelial damage. The goal is to study the clinical and laboratory features of a new coronavirus infection in patients with connective tissue dysplasia. **Materials and methods.** The study included 117 patients diagnosed with a new coronavirus infection COVID-19 aged 35 to 65 years, hospitalized in an infectious diseases hospital City Clinical Hospital No. 40 in Ekaterinburg. The patients were divided into 2 groups: the main group (n=90) people with the stigmas of connective tissue dysplasia and the comparison group: (n=27) people without signs of connective tissue dysplasia. Inclusion criteria: the presence of stigma of connective tissue dysplasia, the presence of a confirmed infection with COVID-19 (PCR of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2). Exclusion criteria: age over 65, comorbidities: diseases of the musculoskeletal system, chronic kidney disease, pregnancy, HIV infection, oncohematological and lymphoproliferative diseases. **Results.** The course of a new coronavirus infection against the background of connective tissue dysplasia is characterized by: 1) fever in 100% of patients; 2) damage to the lungs of more than 50% of the lung tissue with signs of respiratory failure in 63%; 3) a pronounced systemic inflammatory response syndrome, manifested by a significant increase in C-reactive protein and creatine phosphokinase. **Discussion.** An analysis of the results showed that one of the predictors of the severity of the course of COVID-19 infection may be the presence of connective tissue markers of dysplasia (odds ratio 7.4, 95% CI 2.6-21.3). **Conclusion.** The new coronavirus infection COVID-19 proceeds against the background of connective tissue dysplasia more severely with a pronounced intoxication syndrome with an early and longer manifestation of acute respiratory failure.

Keywords: new coronavirus infection, connective tissue dysplasia, symptoms, inflammation.

For citation:

Clinical and laboratory features of the new coronavirus infection COVID-19 in patients with connective tissue dysplasia / Ju. N. Moskaleva, Ju. B. Khamanova, P. L. Kuznetsov, R. S. Galeev // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 75-81. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-75-81>.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), впервые появившаяся в декабре 2019 года, на сегодняшний день является второй пандемией 21 века, количество зараженных в мире составило 232 059 303 человека, из которых погибло 4 750 062 человек [1].

Возбудителем COVID-19 является SARS-CoV-2 — это бета-коронавирус, который состоит из длинной одноцепочечной молекулы РНК, окруженной липидной оболочкой, которая закрепляет многие структурные вирусные гликопротеины, наиболее важным из которых является шиповидный гликопротеин [2]. Входными воротами для вируса является эпителий верхних дыхательных путей и кишечника, SARS-CoV-2 использует свой белок Spike для проникновения в клетки-хозяева путем связывания с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) на мембране клетки-хозяина [3-6].

Полный патогенез SARS-CoV-2 еще не изучен. Считается, что вирус в виде аэрозоля попадает в дыхательные пути через слизистые оболочки носоглотки. Примерно в 80% случаев вирус находится в верхних дыхательных путях, что приводит к

активации врожденного иммунного ответа, но который может быть недостаточным и требуется симптоматическая терапия. В остальных 20% случаев болезнь протекает в тяжелой форме: вирус диффузно вторгается и разрушает альвеолярные клетки легких, что приводит к системной воспалительной реакции в виде «цитокинового шторма» с последующим заживлением и фиброзом [7, 8]. Что касается внелегочных проявлений, вирус может распространяться в кровотоке и поражать органы, экспрессирующие рецепторы ACE2, такие как легкие, сердце, почки и желудочно-кишечный тракт [9, 10].

Тяжесть заболевания варьирует от бессимптомного до тяжелого, причем последнее связано с более пожилым профилем пациентов и наличием сопутствующих заболеваний [4, 11]. Основной и быстро достижимой целью для вируса являются альвеолярные клетки 2 типа легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения. Не до конца изучены вопросы поражения желудочно-кишечного тракта при SARS-CoV-2, хотя предполагают, что развивается местный воспалительный процесс в стенке кишечника [12].

Дисплазия соединительной ткани (МКБ-10 M35.8) — это генетически детерминированное состояние, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессирующее течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

В настоящее время принято выделять наследственные нарушения соединительной ткани и недифференцированные формы. К дифференцированным формам относят синдромы Марфана и Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и др.

Популяционная частота недифференцированных дисплазий соединительной ткани (НДСТ) на территории РФ составляет в среднем 8-9%, но отдельные признаки определяются у 80% населения [13]. У детей в популяции дисплазия соединительной ткани (ДСТ) наблюдаются у 20-70% [14]. ДСТ характеризуется множеством клинических проявлений — от субклинических форм до полисистемной патологии [15, 16]. Классификация внешних и внутренних морфологических признаков ДСТ унифицирована [17-19], но диагностика сложна из-за многообразной картины морфологических признаков, не всегда удается выделить ведущие отдельные симптомы на раннем этапе [20]. Известно, что наличие сопутствующих заболеваний связано с худшим прогнозом COVID-19, к ним, в частности, относятся сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, респираторные заболевания и курение [21, 22].

Поскольку соединительная ткань встречается в организме человека повсеместно, наследственные нарушения соединительной ткани затрагивают несколько систем органов, недифференцированные дисплазии соединительной ткани часто не диагностируются, протекают под маской другой патологии, а патогенетической основой COVID-19 является системное заболевание, связанное с воспалением сосудов и повреждением эндотелия, была поставлена цель изучить клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Цель работы — установить клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены материалы и результаты открытого проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в 2020-2021 годах. Под наблюдением находилось 117 человек с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 35 до 65 лет, госпитализированных в стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40» г. Екатеринбург.

Критериями включения в группу наблюдения были подтвержденная инфекция COVID-19 (выявление РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот), наличие у пациентов соединительнотканых диспластических признаков [23].

Критерии исключения: возраст старше 65 лет, сопутствующая патология: заболевания опорно-двигательного аппарата, хроническая болезнь почек, беременность, ВИЧ-инфекция, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания.

Пациенты были разделены на две группы: основная группа (n=90) — с симптомами дисплазии соединительной ткани, в группу сравнения (n=27) вошли пациенты, не имеющие признаков соединительно-тканной дисплазии. Всем пациентам проводился комплекс клинического обследования, включающий сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование носоглоточной слизи методом полимеразно-цепной реакции, пульсоксиметрия с измерением SpO₂ для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии, электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях, общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, альбумин, креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок (СРБ), коагулограмма, компьютерная томография легких (КТ). Согласно временным методическим рекомендациям, версия 3-11 [24-32].

Соблюдение этических стандартов: работа одобрена Этическим комитетом в декабре 2020 года.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ AtteStat, версия 12.5, описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводилось с использованием классического или модифицированного критерия Стьюдента. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости "p" был принят равным <0,05. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения M и ошибки среднего значения m. Рассчитан показатель отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ), который позволил оценить во сколько раз вероятность тяжелого течения инфекционного процесса в основной группе выше или ниже, чем в контрольной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время нет общепринятой классификации дисплазии соединительной ткани, что объясняется многообразием ее форм и проявлений. Они могут быть ограничены изменениями органов в пределах одной системы (кости, сердце, система крови и т. д.) либо сочетаться с изменениями в разных тканях и органах, что и определяет клиническую симптоматику [33-34].

Из 90 пациентов в основной группе преобладали лица женского пола (67%), мужчины составили 33%. Средний возраст составил 51 год (52,8±8,3).

В основной группе пациентов проявления дисплазии соединительной ткани были разнообразны (табл. 1), обращало внимание, что преобладали изменения в сосудистой стенке (телеангиоэктазии у 61,2% и варикозное расширение

вен нижних конечностей у 31,5%), поражение опорно-двигательного аппарата (плоскостопие у 54,9%, гипермобильность суставов у 20,7%, вальгусная деформация I пальца у 12,6%), висцеральные диспластические проявления встречались реже (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы у 16,2%, пролапс митрального клапана у 11,1%).

В нашей работе с целью унификации данных мы учитывали наличие фоновой патологии согласно критериям индекса коморбидности Charlson [35].

Половина пациентов в каждой группе не имели коморбидной патологии, треть больных в двух группах имели незначительную фоновую патологию, соответствующую 1 баллу и менее чем у 20% сопутствующая патология соответствовала 2 баллам по индексу коморбидности Charlson, группы были сопоставимы по коморбидной патологии (табл. 2).

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции была типичной, острое начало, легочные и внелегочные проявления болезни сопровождалась интоксикацией. Наиболее частыми симптомами COVID-19 инфекции в основной группе были лихорадка у 100% и кашель у 70% больных (табл. 3, 4). Температура тела повышалась преимущественно до 38,0С и длительность лихорадочного периода составила 21,2±4,1 дней, в группе сравнения температурная реакция сохранялась до 8 дней ($p<0,05$). 70% пациентов с соединительнотканной дисплазией предъявляли жалобы на сухой и малопродуктивный кашель, который сохранялся до 15 дней, в группе сравнения длительность кашля была короче в 2,5 раза ($p<0,05$). Снижение сатурации отмечалось с 6,1±1,02 дня болезни у 63% больных основной группы, в группе сравнения признаки легочного повреждения появлялись позже (8,2±0,6 дня болезни, $p<0,05$) и были зафиксированы у 21% больных ($p<0,05$).

Симптомы инфекционного токсикоза мы фиксировали у подавляющего большинства пациентов основной группы (92%), миалгия встречалась у 28%, нарушение сна — у 22%, в группе сравнения эти же симптомы встречались реже (49%, 6% и 4% соответственно, $p<0,05$).

В основной группе была выражена лейкопения ($p<0,05$), относительные показатели нейтрофилов и лимфоцитов были сопоставимы в двух группах ($p>0,05$). Изменения уровня тромбоцитов при сравнении двух групп мы не обнаружили (табл. 6).

Одним из маркеров активности процесса в легких при новой коронавирусной инфекции является С-реактивный белок (СРБ), который повышался у всех пациентов, но при наличии признаков соединительнотканной дисплазии данный показатель был выше 2,6 раза ($p<0,05$), возможно это связано с тем, что в основной группе было 58% больных с объемом поражения легких, трактуемых как КТ-2. Наблюдалось повышение активности креатинфосфокиназы при COVID-19 на фоне ДСТ в два раза по сравнению с группой без признаков ДСТ ($p<0,05$), не исключается, что изменение уровня этого фермента отражает воспалительный процесс в легких и скелетной мускулатуре, поскольку среди наблюдаемых больных миокардит не был диагностирован.

Изменения легочной ткани при COVID-19-инфекции по данным компьютерной томографии встречались в виде многочисленных двусторонних субплевральных уплотнений по типу «матового стекла», в том числе с консолидацией (табл. 5). Как видно из таблицы, в основной группе пациентов у 58% преобладали интерстициальные изменения с вовлечением до 50% поражения легких (КТ-2) по сравнению с группой сравнения (22%, $p<0,05$).

Таблица 1

Частота соединительнотканых стигм в основной группе пациентов, n=90

Стигмы	Абс.	%, доля
Телеангиоэктазии	68	61,2
Плоскостопие	61	54,9
Варикозное расширение вен нижних конечностей	35	31,5
Линейные дермальные рубцы	30	27
Гипермобильность суставов	23	20,7
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	18	16,2
Идиопатическая гипотония	16	14,4
Вальгусная деформация I пальца	14	12,6
Пролапс митрального клапана	10	11,1
Сросшаяся мочка уха	8	7,2
Варикоцеле	6	5,4
Грыжа белой линии живота	3	2,7
Пупочная грыжа	3	2,7

Таблица 2

Сравнительная характеристика фоновой патологии при COVID-19 инфекции, n (%)

Шкала коморбидности (баллы)	Основная группа, n= 90		Группа сравнения, n= 27		p
	абс.	%	абс.	%	
0 баллов	46	51	14	52	>0,05
1 балл	31	37	9	31	>0,05
2 балла	13	12	4	17	>0,05

Таблица 3
Частота ведущих клинических симптомов новой коронавирусной инфекции, n (%)

Симптомы	Основная группа, n= 90		Группа сравнения, n= 27		p
	абс.	%	абс.	%	
Субфебрильная t С	70	78	5	19	<0,05
Фебрильная t С	20	22	3	11	<0,05
Кашель	63	70	6	21	<0,05
Тахикардия	34	38	4	17	<0,05
Снижение сатурации	57	63	6	21	<0,05
Диарея	33	52	5	19	<0,05
Головная боль	78	87	6	23	<0,05
Тошнота	53	59	3	12	<0,05
Общая слабость	83	92	12	49	<0,05
Мышечные боли	25	28	2	6	<0,05
Бессонница	20	22	1	4	<0,05

Таблица 4
Длительность ведущих клинических симптомов в двух группах, дни (M±m)

Симптомы	Основная группа, n= 90	Группа сравнения, n= 27	p
Лихорадка	21,2±4,1	8,1±1,6	<0,05
Кашель	15,4±2,1	6,3±0,9	<0,05
Тахикардия	11,3±1,4	5,2±0,8	<0,05
Снижение сатурации	19,1±2,8	9,1±1,04	<0,05
Диарея	12,2±1,3	6,2±0,7	<0,05
Головная боль	16,1±2,4	5,1±1,01	<0,05
Тошнота	8,3±0,6	4,2±0,9	<0,05
Слабость	24,2±4,2	11,2±1,3	<0,05
Мышечные боли	12,3±1,8	6,1±1,02	<0,05
Бессонница	7,1±1,1	4,4±1,8	<0,05

Таблица 5
Поражение легких при новой коронавирусной инфекции в двух группах, n (%)

Степень поражения	Основная группа, n= 90		Группа сравнения, n= 27		p
	абс.	%	абс.	%	
КТ-1	21	23	18	68	<0,05
КТ-2	52	58	6	22	<0,05
КТ-3	14	16	3	10	>0,05
КТ-4	3	3	-	-	

Таблица 6
Показатели гемограммы при новой коронавирусной инфекции в двух группах, M±m

Показатель	Основная группа, n= 90	Группа сравнения, n= 27	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,6±0,5	5,6 ±0,4	<0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	228,3±76,2	224,6±71,3	>0,05
Нейтрофилы, %	71,4±13,2	55,2±15,6	>0,05
Лимфоциты, %	27,5±11,2	36,8±14,9	>0,05

Таблица 7
Маркеры системного воспалительного ответа при новой коронавирусной инфекции, M± m

Показатель	Основная группа, n= 90	Группа сравнения, n= 27	p
СРБ, мг/л	42,5± 6,1	16,7±6,6	<0,05
КФК, Ед/л	286,7±22,3	160±18,2	<0,05
ЛДГ, Ед/л	303,3±13,7	228,1±72,0	>0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из главных сторон современной медицины вообще и в частности является стремление к раннему выявлению патологических состояний с тем, чтобы предпринять своевременные меры профилактики заболевания с максимальным благоприятным прогнозом для пациента. Еще в 20-х годах прошлого столетия известный физиолог А.А. Богомолец отметил, что состояние здоровья или болезни определяется состоянием соединительной ткани, которая выполняет множество жизненно важных функций, обеспечивая структуру органов и тканей, тканевую проницаемость, водно-солевое равновесие, иммунологическую защиту [36]. До сих пор, не в полной мере освещены вопросы взаимодействия дисплазии соединительной ткани и острого инфекционного процесса, в том числе и при новой коронавирусной инфекции.

Анализ клинических маркеров ДСТ в основной группе пациентов с COVID-19 инфекцией выявил I степень дисплазии у 25%, II степень дисплазии у 68%, III степень у 7%. Полученные данные сопоставимы с наблюдениями других авторов распространенности ДСТ в популяции и при других неинфекционных патологиях [13, 14].

В нашем исследовании половина пациентов с дисплазией соединительной ткани имели признаки вовлечения в патологический процесс пищеварительной системы в виде тошноты, отсутствия аппетита, жидкого водянистого стула без патологических примесей, которые сохранялись больше 10 дней, против 6 дней в группе сравнения, $p < 0,05$. Согласно данным метаанализа Cheung K. S. et al., в который вошла 4243 пациента из 60 исследований, совокупная распространенность желудочно-кишечных симптомов отмечена у 17,6% пациентов с COVID-19 (95%, ДИ 12,3-24,5). Не исключается, что при новой коронавирусной инфекции имеет место изменение качественного и количественного состава нормальной и патогенной микрофлоры, так как SARS-CoV2 может напрямую влиять на гомеостаз кишечника, поражая энтероциты [37], с другой стороны, известно, что при ДСТ имеется нарушение проницаемости клеток ЖКТ, что возможно усугубляет развитие патологических процессов как местного, так и системного уровней [38].

Изменения в гемограмме не отличались от литературных данных [8,11]. Анализ клинико-лабораторных данных показал, что тяжелая форма COVID-19 регистрировалась у 64% пациентов с ДСТ, а в группе пациентов без наличия соединительно-тканной дисплазии — у 27%, $p < 0,05$.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Коронавирус — онлайн карта коронавируса и статистика. [URL: <https://koronavirus-today.ru>]
2. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol.* 2011;19(7):368-375. doi:10.1016/j.tim.2011.03.007
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273
4. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
5. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.abb2507
6. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [published correction appears in *Cell.* 2020 Dec 10;183(6):1735]. *Cell.* 2020;181(2):281-292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
7. Zahedipour F, Hosseini SA, Sathyapalan T, et al. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytother Res.* 2020;34(11):2911-2920. doi:10.1002/ptr.6738
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648

Китайские исследователи показали, что при COVID-19 распространенность гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета составляют 17,1%, 16,4% и 9,7% соответственно, и они являются предикторами неблагоприятного течения [39]. Наблюдаемые нами группы были сопоставимы по фоновой патологии согласно критериям индекса коморбидности Charlson, но при этом имелись различия по объему поражения легких — в основной группе пациентов у 58% преобладали интерстициальные изменения с вовлечением до 50% поражения легких (КТ-2) по сравнению с группой сравнения (22%, $p < 0,05$), также группы различались и по развитию дыхательной недостаточности (63% в основной группе пациентов против 21% в группе сравнения), в связи с этим для количественной оценки вклада факта наличия соединительно-тканной дисплазии в риск тяжелого течения COVID-19 инфекции было рассчитано отношение шансов и его 95% доверительный интервал. Установлено, что одним из предикторов тяжелого течения COVID-19 инфекции может быть наличие соединительно-тканной дисплазии (OR=7,4 [2,6-21,3]), возможно одним из механизмов является изменение проницаемости клеточного матрикса у данной категории пациентов на фоне острой вирусной инфекции, что объясняет большую частоту поражения желудочно-кишечного тракта и объема патологических изменений легочной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с ДСТ протекала на фоне дисплазии соединительной ткани II степени у 68%, при этом среди клинических маркеров соединительно-тканной дисплазии преобладали изменения сосудистой стенки (телеангиоэктазии у 61,2%, варикозное расширение вен нижних конечностей у 31,5%) и имела отличительные признаки: увеличение частоты интоксикационного (43%), диарейного (33%) синдромов с ранним и более длительным проявлением острой дыхательной недостаточности. Тяжелая форма COVID-19 регистрировалась у 64% пациентов с ДСТ (в группе сравнения — у 27%, $p < 0,05$). Определена прогностическая роль наличия дисплазии соединительной ткани в качестве маркера тяжести инфекционного процесса у пациентов с COVID-19, при наличии симптомов ДСТ риск тяжелого течения увеличивался в 7,4 раза (OR 7,4 [2,6-21,3]). Очевидна необходимость продолжения изучения причин, определяющих прогноз и тяжесть заболевания у пациентов с проявлениями дисплазии соединительной ткани.

9. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-732. doi:10.1080/22221751.2020.1746199
10. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):562-569. doi:10.1038/s41564-020-0688-y
11. Jin H, Liu J, Cui M, Lu L. Novel coronavirus pneumonia emergency in Zhuhai: impact and challenges. *J Hosp Infect.* 2020;104(4):452-453. doi:10.1016/j.jhin.2020.02.005
12. Харченко Е.П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. *Журнал: Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2020; 19 (2): 13-30.
13. Дедова, В.О., Доценко, Н.Я., Боев, С.С., Шехунова, И.А., & Герасименко, Л.В. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2011; (2): 6.
14. Стяжкина С.Н., Егорова Э.Е. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани. *Журнал: Международный студенческий научный вестник*, 2016; 6: 73.
15. Национальные рекомендации Российского научного общества внутренней медицины (РННИМ) по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани, 2016.
16. Castori M, Morlino S, Ghibellini G, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169C (1):84-96. doi:10.1002/ajmg.c.31426
17. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В., Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Рудой А.С., Беляева Е.Л., Лобанов М.Ю. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. *Трансляционная медицина*. 2015;(5):73-82.
18. Евтушенко С. К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). *Руководство для врачей / С. К. Евтушенко, О. С. Евтушенко, Е. В. Лисовский.* — М., 2009
19. Кадурина, Т. И., Аббакумова, Л. Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 2008; 10 (2): 15-20.
20. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. и соавт. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов. *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 2015; 10: 5-35.
21. Stein RA. COVID-19: Risk groups, mechanistic insights and challenges. *Int J Clin Pract.* 2020;74(8): e13512. doi:10.1111/ijcp.13512
22. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020; 18:20. Published 2020 Mar 20. doi:10.18332/tid/119324
23. Национальные рекомендации Российского научного общества внутренней медицины (РННИМ) по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани, 2016 г.
24. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3».
25. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4».
26. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5».
27. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6».
28. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7».
29. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8».
30. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9».
31. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10».
32. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11».
33. Российские рекомендации наследственных нарушений соединительной ткани, 2012 г.
34. Национальные рекомендации РНМО терапевтов по диагностике и лечению ДСТ, 2016 г.
35. Charlson ME Pompei P Ales KL McKenzie CR A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation *J Chron Dis* 1987; 40(5): 373-383.
36. Богомолец А.А. Избранные труды. Киев, 1957. Т.2.
37. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020 Jul;159(1):81-95. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065.
38. Kelly D, Mulder I.E. Microbiome and immunological interactions. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (Suppl 1): S18-S30; Tamburini S, Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med.* 2016; 22 (7): 713-722.
39. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-538. doi:10.1007/s00392-020-01626-9

Сведения об авторах:

Ю.Н. Москалева — заведующая приемным отделением инфекции
 Ю.Б. Хаманова — доктор медицинских наук, доцент
 П.Л. Кузнецов — кандидат медицинских наук, доцент
 Р.С. Галеев — врач-стажер приемного отделения инфекции

Information about the authors

Ju. N. Moskaleva — head of the admission department of infection
 Ju. B. Khamanova — Doctor of Medicine, Associate Professor
 P. L. Kuznetsov — MD, Associate Professor
 R. S. Galeev — intern in the admission department of infection

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

Статья поступила в редакцию 03.11.2021; одобрена после рецензирования 14.12.2021; принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 03.11.2021; approved after reviewing 14.12.2021; accepted for publication 27.12.2021.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТКЕ
С РИСКОМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО РЕЦИДИВА КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОЦУБО**Евгений Владимирович Волков ¹, Лаура Халисовна Батчаева ²,
Василий Владимирович Фишер ³, Светлана Геннадьевна Чернышева ⁴

- ^{1, 2, 3} ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия
^{1, 3} ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия
⁴ ГБУЗ СК «Больница скорой медицинской помощи города Ставрополя», Ставрополь, Россия
¹ volkov26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>
² lbatchaeva312@gmail.com
³ vyfisher26@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>
⁴ cherns80@gmail.com

Аннотация

Введение. Синдром такоцубо — новая нозологическая форма приобретенной кардиомиопатии, характеризующаяся транзиторной дисфункцией левого желудочка в ответ на физический или психоэмоциональный стресс, клинически и электрокардиографически напоминающая острый коронарный синдром. Кардиомиопатия такоцубо — это форма стрессовой кардиомиопатии, имитирующая острый инфаркт миокарда с электрокардиографическими и биохимическими изменениями. Несмотря на большое количество публикаций нет окончательного понимания этиопатогенеза, клинической картины, лечения, а также мер предупреждения развития кардиомиопатии такоцубо. При манифестации кардиомиопатии такоцубо в периоперационном периоде клиническая картина может быть еще менее специфичной, что неизбежно приводит к диагностическим затруднениям. Учитывая, что основным триггером заболевания служит стресс, то развитие данного заболевания является актуальной проблемой анестезиологии и интенсивной терапии. Кроме этого, существует проблема ведения пациентов, имеющих в анамнезе кардиомиопатию такоцубо, при необходимости проведения им оперативных вмешательств. **Цель работы** — продемонстрировать возможность успешного применения ряда подходов (премедикация с применением барбитуратов и агонистов α 2-адренорцепторов; мониторинг глубины анестезии; введение наркотических анальгетиков в режиме постоянной инфузии; использование местных анестетиков для анестезии кожи; мультимодальная анестезия в послеоперационном периоде) к периоперационному ведению пациентов с высоким риском рецидива КТ. **Материалы и методы.** Приведен клинический случай, демонстрирующий возможную тактику периоперационного ведения пациентки, имеющей в анамнезе КТ, манифестировавшую во время анестезии, при необходимости проведения последующего пособия. Описана клиническая картина, приведены результаты инструментальных и лабораторных методов исследований, указывающие на корректную диагностику КТ. **Результаты.** Разработана и реализована индивидуальная стратегия периоперационного ведения пациентки, позволившая избежать рецидива КТ. **Обсуждение.** Этиопатогенез заболевания и анализ немногочисленных литературных источников по теме позволяет предложить ряд подходов к периоперационному ведению пациентов, угрожаемых по развитию рецидива КТ. **Выводы.** Продемонстрирована возможность успешного применения ряда подходов (премедикация с применением барбитуратов и агонистов α 2-адренорцепторов; мониторинг глубины анестезии; введение наркотических анальгетиков в режиме постоянной инфузии; использование местных анестетиков для анестезии кожи; мультимодальная анестезия в послеоперационном периоде) к периоперационному ведению пациентов с высоким риском рецидива КТ.

Ключевые слова: синдром такоцубо, периоперационный период, стресс, катехоломины.

Для цитирования: Клинический случай оказания помощи пациентке с риском периоперационного рецидива кардиомиопатии такоцубо / Е. В. Волков, Л. Х. Батчаева, В. В. Фишер, С. Г. Чернышева // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 82-88. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-82-88>.

@ Волков Е.В., Батчаева Л.Х., Фишер В.В., Чернышева С.Г.

CLINICAL CASE OF A PATIENT AT RISK OF PERIOPERATIVE RECURRENCE OF TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHYEvgenij V. Volkov¹, Laura H. Batchaeva², Vasilij V. Phisher³, Svetlana G. Chernysheva⁴^{1,2,3} Stavropol Krai Clinical Hospital, Stavropol, Russia^{1,3} Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia⁴ Emergency Medical Care Hospital, Stavropol, Russia¹ volkov26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>² lbatchaeva312@gmail.com³ vyfisher26@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>⁴ cherns80@gmail.com**Abstracts**

Introduction. Takotsubo syndrome is a new nosological form of acquired cardiomyopathy characterized by transient left ventricular dysfunction in response to physical or psychoemotional stress, clinically and electrocardiographically resembling acute coronary syndrome. Takotsubo cardiomyopathy is a form of stress cardiomyopathy simulating acute myocardial infarction with electrocardiographic and biochemical changes. Despite a large number of publications, there is no definitive understanding of the etiopathogenesis, clinical picture, treatment, as well as measures to prevent the development of takotsubo cardiomyopathy. With the manifestation of takotsubo cardiomyopathy in the perioperative period, the clinical picture may be even less specific, which inevitably leads to diagnostic difficulties. Given that the main trigger of the disease is stress, the development of this disease is an urgent problem of anesthesiology and intensive care. In addition, there is a problem of managing patients with a history of takotsubo cardiomyopathy, if they need surgical interventions. **The aim of the work** was to prove the effectiveness of a number of approaches (premedication with the use of barbiturates and α 2-adrenoceptor agonists; monitoring the depth of anesthesia; administration of narcotic analgesics in continuous infusion; use of local anesthetics for skin anesthesia; multimodal anesthesia in the postoperative period) to the perioperative management of patients with a high risk of CT recurrence. **Materials and method.** We present a clinical case demonstrating the possible tactics of perioperative management of a patient with a history of CT that manifested during anesthesia when a follow-up benefit was needed. The clinical picture is described, the results of instrumental and laboratory investigations indicating a correct CT diagnosis are presented. **Results.** An individual strategy for perioperative management of the patient was developed and implemented, which made it possible to avoid a CT recurrence. **Discussion.** The etiopathogenesis of the disease and analysis of the few literature sources on the topic allow us to propose a number of approaches to the perioperative management of patients at risk of recurrence of CT. **Conclusions.** A number of approaches (premedication with barbiturates and α 2-adrenoceptor agonists; anesthesia depth monitoring; administration of narcotic analgesics in continuous infusion mode; use of local anesthetics for skin anesthesia; multimodal anesthesia in the postoperative period) to perioperative management of patients with high risk of CT recurrence were demonstrated to be successful.

Keywords: takotsubo syndrome, perioperative period, stress, catecholamines.

For citation:

Clinical case of a patient at risk of perioperative recurrence of takotsubo cardiomyopathy / E. V. Volkov, L. H. Batchaeva, V. V. Phisher, S. G. Chernysheva // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 82-88. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-82-88>.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром такоцубо — новая нозологическая форма приобретенной кардиомиопатии (КМП) [1], характеризующаяся транзиторной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в ответ на физический или психоэмоциональный стресс, клинически и электрокардиографически напоминающая острый коронарный синдром (ОКС). Долгое время синдром такоцубо рассматривался как достаточно доброкачественное состояние, однако, когда были получены сведения о высоком риске неблагоприятных осложнений, и даже возможности летального исхода у пациентов с синдромом такоцубо, отношение к заболеванию изменилось [2].

В настоящее время причины возникновения синдрома достоверно не известны, однако, согласно литературным данным, доминирующим является эмоциональный и физический стресс, сопровождающийся острым выбросом катехоламинов [3-4], повышением чувствительности адре-

норецепторов (АР), нарушением симпатической иннервации сердца и вегетативной дисфункцией вследствие стресс-реакции организма [5-6]. Известно, что увеличенная симпатoadренальная активность, катехоламин-индуцированный множественный коронарспазм, коронарная микроваскулярная дисфункция, прямое кардиотоксическое действие катехоламинов и катехоламинового оглушение миокарда, сниженное кардиопротективное действие эстрогенов [7-9], связанное с их дефицитом, являются основными патогенетическими звеньями синдрома такоцубо.

Сильные психологические переживания, такие как смерть близкого человека, банкротство, правовые проблемы, стихийные бедствия, достоверно предшествуют развитию «синдрома разбитого сердца» [10], Кардиомиопатия такоцубо (КТ) может возникнуть при таких неотложных состояниях, как пневмоторакс [11], пневмоперикард [12], тиреотоксический криз [13], астматический

статус [14], эпилептический статус, декомпенсация сахарного диабета, острая алкогольная интоксикация, отравление кокаином и опиатами, синдром отмены опиатов, сепсисе [15], хирургических манипуляциях. КТ наблюдается у пациентов неврологического профиля при черепномозговой травме, менингите и эпидуральном абсцессе, энцефалите, при ишемическом, геморрагическом и кардиоэмболическом инсульте [16-18].

Медикаментозно-индуцированная КТ наблюдается при лечении адреналином, добутамином, амфетамином, некоторыми антибиотиками (левофлоксацин), вследствие химиотерапии. Заболевание возникает, в основном, у лиц женского пола пожилого и старческого возраста, однако отмечены случаи КТ у молодых женщин. Недостаток эстрогена является значительным фактором риска. Эстроген индуцирует выработку белка теплового шока и предсердного натрийуретического пептида, которые считаются кардиопротекторными против побочных эффектов выброса катехоламинов и окислительного стресса.

Отдельно следует выделить периоперационные триггеры [19-27]: уклонение от проведения «классической» премедикации, недостаточная глубина анестезии, манипуляция с трахеей во время интубации и экстубации, боль при выполнении регионарных методов анестезии, страх «не проснуться от наркоза», парасимпатическая денервация в области легочных вен после радиочастотной абляции по поводу фибрилляции предсердий, экзогенное введение катехоламинов, высвобождение медиаторов воспаления, недостаточная элиминация углекислоты при эндоскопических операциях, и всасывание в кровеносное русло, гемодинамические и легочные эффекты, связанные с введением препаратов для анестезии.

Для диагностики КТ в настоящее время используются модифицированные критерии клиники Мейо [28], которые должны содержать все четыре следующих признака:

1) транзиторный гипокинез, дискинез или акинез средних сегментов ЛЖ с вовлечением верхушки или без, баллоноподобное расширение полости ЛЖ, не соответствующие зоне кровоснабжения одной коронарной артерии; желателен физический или психический травмирующий фактор;

2) отсутствие обструкции коронарной артерии или ангиографического свидетельства отрыва атеросклеротической бляшки;

3) появление изменений ЭКГ (любая элевация сегмента ST и/или инверсия зубца T) или скромное повышение уровня тропонина;

4) отсутствие феохромоцитомы или миокардита.

На ЭКГ регистрируются изменения, подобные ОКС: подъем сегмента ST, в 95% случаев в грудных отведениях, максимально в V2-V3, инверсия и увеличение амплитуды зубца T (97%), могут определяться патологический зубец Q (27%), удлинение интервала QT. Из нарушений ритма регистрируются синусовая брадикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия. Основным диагностическим исследованием, позволяющим дифференцировать КТ и ОИМ, является коронароангиография.

Осложнения встречаются приблизительно у 20% пациентов с КТ и имеют грозный характер. К ним относят сердечную недостаточность, перикардит, кардиоэмболический инсульт, нарушения

ритма и проводимости, пристеночное тромбообразование, кардиогенный шок, остановка сердца, отек легких, истончение и разрыв миокарда и внезапная смерть (29-31).

Для иллюстрации актуальности проблемы оказания медицинской помощи пациентам с КТ приводим клинический случай.

Цель работы — продемонстрировать возможность успешного применения ряда подходов (премедикация с применением барбитуратов и агонистов α 2-адренорцепторов; мониторинг глубины анестезии; введение наркотических анальгетиков в режиме постоянной инфузии; использование местных анестетиков для анестезии кожи; мультимодальная анестезия в послеоперационном периоде) к периоперационному ведению пациентов с высоким риском рецидива КТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описание клинического случая на основании ретроспективного анализа медицинской карты стационарного больного. Публикация материала приводится с письменного согласия пациента.

Пациентка М., 33 года, поступила в гинекологическое отделение многопрофильной больницы в плановом порядке с диагнозом «Бесплодие вторичное, трубно-перитонеального генеза» для диагностической лапароскопии.

Анамнез. Сопутствующие заболевания: псориаз, ремиссия, ожирение 2 ст. (ИМТ 35,5). Осложненный акушерско-гинекологический анамнез: в 2015г — лапаротомия, сальпингэктомия слева по поводу внематочной беременности. Периоперационный период без особенностей. Накануне оперативного вмешательства осмотрена врачом-анестезиологом, выставлен анестезиологический риск 2 класс по МНОАР.

При поступлении в операционную перед выполнением всех манипуляций были зарегистрированы референсные значения показателей гемодинамики, оксигенации, результатов общеклинического обследования.

После проведения преоксигенации, индукции анестезии (пропофол 2,3 мг/кг; фентанил 2 мкг/кг), а также тотальной миоплегии (атракурия безилат 0,5 мг/кг) проведена оротрахеальная интубация с переводом пациентки на ИВЛ.

Спустя 7 минут у пациентки зарегистрирована тахикардия с ЧСС до 180 в мин., гипотония до 90/55 мм рт. ст., выраженная бледность кожных покровов, цианоз губ.

Врачом анестезиологом-реаниматологом возникшая ситуация расценена как проявление относительной гиповолемии.

В течение 3-х минут на фоне инфузионной терапии кристаллоидами в объеме 400 мл состояние пациентки с положительной динамикой в виде урежения ЧСС до 86 в мин., подъема АД до 125/80 мм рт. ст. Пациентке зарегистрирована ЭКГ по данным которой отмечается синусовый ритм с ЧСС 83 в мин. Нормальное положение ЭОС. Выраженные нарушения процессов реполяризации в миокарде нижней стенки левого желудочка. Признаки эндocardialной ишемии миокарда переднебоковой стенки левого желудочка.

Учитывая данные ЭКГ, от проведения запланированного оперативного вмешательства решено воздержаться. На фоне восстановления триады Гейла пациентка экстубирована. Для дальнейшего лечения и наблюдения пациентка переведена в отделение АиР.

В отделении АиР состояние пациентки с отрицательной динамикой в виде нарастания явлений острой сердечно-сосудистой недостаточности (гипотония до 70/40 мм рт. ст.), дыхательной недостаточности (одышка до 28 в мин., снижение SpO₂ до 91% на фоне кислородотерапии). К терапии были добавлены вазоактивные препараты — норэпинефрин 0,8 мкг/кг/мин.

Пациентка осмотрена кардиологом, выставлен диагноз «Острый коронарный синдром. Кардиомиопатия смешанного генеза (гипертоническая, атеросклеротическая, аритмогенная). Острая сердечная недостаточность по Killip 2 ст.».

Рекомендована коронароангиография.

Далее пациентке выполнена рентгенография ОГП, по данным которой имеются признаки отека легких; МСКТ органов грудной полости с контрастным усилением, с заключением о наличии признаков двусторонней полисегментарной пневмонии и отсутствии признаков тромбоэмболии легочных артерий.

При выполнении ЭХО-КГ обнаружен гипокинез в средних и апикальных отделах левого желудочка.

Патологических изменений в бассейне правой и левой коронарных артерий не выявлено по результатам коронароангиографии.

Динамика лабораторных данных

Таблица 1

Показатель	1-й час	3-й час	2-е сутки	5-е сутки	9-е сутки	Норма
HGB (г/л)	157		147	136	127	115-165
PLT по Фонио (*10 ⁹ /л)	300		279	319	228	150-400
WBC (*10 ⁹ /л)	15,1		11,4	15,4	7,3	3,5-10,0
АлТ (Ед/л)	25		20	26	34	0-41
АсТ (Ед/л)	40		40	15	39	0-38
Креатинин (мкмоль/л)	103,6		170	104	87	62-106
Мочевина (ммоль/л)	10,03		7,0	8,1	7,2	2,1-8,3
Калий (ммоль/л)	3,64		4,12	4,41	3,5	3,5-5,1
Натрий (ммоль/л)	143,3		148	145	147	136-145
КФК (ед/л)	120	158	163	320	106	49-174
ЛДГ (ед/л)	60	80	229	178	186	135-225
Д-димер (нг/мл)	400	400	210	180	110	0-243
Тропонин (нг/мл)	12,1	16,9	0,06	0,03	0,001	0-0,1

Динамика инструментальных данных

Таблица 2

Исследование	ЭКГ	Rg ОГП	ЭХО-КГ
1-й час	Синусовый ритм с ЧСС 83 в мин. Признаки субэндокардиальной ишемии в миокарде передне-боковой стенки.		
2-й час	Синусовый ритм с ЧСС 86 в мин. Отсутствие признаков субэндокардиальной ишемии	Признаки отека легких	
3-й час	Синусовая тахикардия с ЧСС 115 в мин. Значительная отрицательная динамика — признаки острой ишемии миокарда передне-боковой стенки левого желудочка.		
2-е сутки	Синусовый ритм с ЧСС 87 в мин. Умеренные ишемические нарушения процессов реполяризации в миокарде левого желудочка.	Признаки гиповентиляционной пневмонии	Гипокинез средних и апикальных отделов левого желудочка. ФВ-43%.
5-е сутки	Синусовый ритм с ЧСС 71 в мин. Умеренные ишемические нарушения реполяризации в миокарде ЛЖ.		Митральная регургитация 1 ст, фиброз створок МК. Структурные изменения в миокарде межжелудочковой перегородки. ФВ-62%.
9-е сутки	Синусовый ритм с ЧСС 74 в мин. Нормальное положение ЭОС.	ОГП без патологии	Митральная регургитация 1 ст, фиброз створок МК. Структурные изменения в миокарде межжелудочковой перегородки. ФВ-64%.

На основании клинической картины (острое начало, связь со стрессирующим фактором, доброкачественное течение), данных инструментальных исследований (признаки ишемии по данным ЭКГ, отсутствие патологии коронарных артерий, характерная гипокинезия левого желудочка), пациентке был выставлен клинический диагноз: «Острая стрессиндуцированная кардиомиопатия

(Синдром Такоцубо), безболевого ишемия миокарда левого желудочка. Острая левожелудочковая недостаточность Killip II от 11. 03.2021».

Проводимое лечение: вазопрессоры, антикоагулянты, дезагреганты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мочолитики, диуретики.

На 9-е сутки пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из стационара.

Через 4 месяца пациентка повторно обратилась за медицинской помощью, госпитализирована в гинекологическое отделение с прежним диагнозом «Бесплодие вторичное, трубно-перитонеального генеза». Запланировано выполнение диагностической лапароскопии. Пациентка к оперативному вмешательству обследована на догоспитальном этапе.

С учетом наличия в анамнезе синдрома Такоцубо было принято решение о проведении консилиума для определения тактики периоперационного ведения пациентки. В состав консилиума были включены: анестезиологи-реаниматологи, кардиологи, акушер-гинекологи. В стационаре проведено дополнительное обследование в объеме: выполнены ЭКГ, ЭХО-КГ, определен уровень кардиомаркеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного консилиума, догоспитального обследования, дополнительного обследования в стационаре было принято решение о возможности проведения оперативного вмешательства в условиях общей анестезии при реализации ряда подходов, призванных снизить вероятность повторного развития синдрома Такоцубо.

Решено было использовать премедикацию с применением барбитуратов накануне, в день вмешательства применение агонистов α 2-адренорецепторов (дексдор 0,7 мкг/кг/час) в режиме постоянной инфузии, начатой до начала транспортировки пациентки в операционную.

Для минимизации симпатической стимуляции во время индукции анестезии решено использовать фентанил в дозе 5 мкг/кг, местную анестезию слизистых оболочек верхних дыхательных путей. На этапе поддержания анестезии введение наркотических анальгетиков осуществлять в виде постоянной инфузии (фентанил 3 мкг/кг/час). В качестве гипнотика использовать пропофол (6 мг/кг/час) проведением мониторинга глубины анестезии.

Интраоперационно произвести анестезию лидокаином мягких тканей в области установки портов для лапароскопических инструментов.

Для предотвращения избыточной симпатической стимуляции в раннем послеоперационном периоде использовать стратегию превентивной мультимодальной анальгезии (парацетамол 3 гр/сут.; кетопрофен 200 мг/сут.; трамадол 300 мг/сут.)

От превентивного введения α -и β -адреноблокаторов было решено воздержаться, тем не менее на случае развития пароксизма тахикардии интраоперационно, предусмотреть наличие β -блокаторов ультракороткого действия.

Реализация вышеперечисленных подходов позволила безопасно провести пациентке оперативное вмешательство в условиях общей анестезии. Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

КТ остается актуальной проблемой анестезиологии и интенсивной терапии. Не менее важные вопросы встают при возникновении необходимости проведения пациентам, имеющих в анамнезе КТ, анестезиологического пособия.

На основании этиопатогенеза заболевания и анализа немногочисленных литературных источников [1-32], можно предложить ряд подходов к периоперационному ведению пациентов, угрожаемых по развитию рецидива КТ.

Общеизвестно, что стресс — основной триггер синдрома «разбитого сердца». В связи с чем, мы считаем рациональным применение «классической» премедикации. С учетом патогенетических механизмов КТ предполагается целесообразным применение в составе премедикации следующих групп препаратов: барбитураты, бензодиазепины, агонисты α_2 — адренорецепторов. На наш взгляд наиболее безопасным и рациональным является применение пероральных барбитуратов накануне вмешательства, а агонистов α_2 — адренорецепторов и бензодиазепинов — в день оперативного вмешательства.

В зарубежной литературе освещена связь развития КТ с интубацией/экстубацией трахеи [19, 27]. Ларингоскопия и интубация трахеи вызывают симпатическую стимуляцию с последующим повышением уровня катехоламинов, и как следствие — гипертензию, тахикардию, ишемию миокарда, нарушение ритма. Гипоксия и гипокания усиливают вегетативный ответ. Эти реакции могут быть особенно опасны у пациентов с синдромом такоцубо в анамнезе. Для минимизации описанных явления можно применять следующие подходы: использование наркотических анальгетиков, блокирующих вегетативные реакции при интубации/экстубации трахеи, например, фентанил в дозе 3-5 мкг/кг [36, 37]. Для коррекции гипердинамических реакций возможно использовать бета-блокаторы ультракороткого и короткого действия, α -адреноблокаторы. Возможно применение местной анестезии слизистой верхних дыхательных путей [34, 35].

Немаловажным фактором риска развития КТ является глубина анестезии и адекватное периоперационное обезболивание [37]. Желательно проводить анестезиологическое пособие пациентам с синдромом «разбитого сердца» под контролем BIS — мониторинга, так как поверхностная анестезия, равно как и избыточная могут стать триггирующим фактором. Предпочтительно введение наркотических анальгетиков в виде постоянной инфузии, а не болюсами, избегая тем самым колебаний уровня анальгезии [33].

Изучение доступной литературы не позволяет однозначно ответить на вопрос: «Есть ли препараты, которым следует отдать предпочтение при проведении анестезиологического пособия пациентам с синдромом такоцубо в анамнезе, а какие лучше не использовать?». Описывается кардиопротективное действие ингаляционных анестетиков, однако, на наш взгляд, убедительных преимуществ ингаляционных анестетиков над неингаляционными нет [33]. Обоснованным исключением из состава анестезиологического пособия является лишь кетамин, который обладает симпатомиметическим действием, что приводит к выбросу катехоламинов, которых и без того достаточно [33].

Проведение сочетанной анестезии или же региональной анестезии в сочетании с адекватной седацией, при наличии такой возможности, позволит уменьшить выброс катехоламинов, связанный с хирургическим стрессом, интубацией и экстубацией, а также обеспечит отличную периоперационную анальгезию.

Представляется рациональным профилактическое применение β -адреноблокаторов для предотвращения негативного влияния катехоламинов на миокард. При отсутствии противопоказаний их следует назначать таким пациентам; однако остается неясным, какая доза требуется для блокирования высоких уровней катехоламинов и есть ли какие-либо существенные различия между различными β -блокаторами. Исследования на животных показывают, что как α -, так и β -блокаторы могут нормализовать электрокардиографические изменения, вызванные стрессом [36].

Наиболее дискуссионным является вопрос о применении эстрогенов в профилактических целях. Дефицит эстрогена играет важную роль в развитии синдрома такоцубо. Механизмы «защиты» эстрогенов многообразны, имеется ряд статей [7, 8, 9], которые доказывают эстроген-индуцированную вазодилатацию и снижают риск сердечно-сосудистой патологии. Однако вопрос о целесообразности их применения в настоящий момент остается открытым.

Пациенты, имеющие в анамнезе КТ должны оперироваться в многопрофильных стационарах с возможностью оказания круглосуточной кардиологической, реанимационной помощи.

Имеются публикации, в которых говорится о целесообразности переноса планового хирургического вмешательства, если незадолго до этого имелось место сильное психоэмоциональное потрясение, например, смерть близкого человека, однако, сроки в статье не регламентированы [33].

ВЫВОДЫ

Продемонстрирована возможность успешного применения ряда подходов (премедикация с применением барбитуратов и агонистов α 2-адренорецепторов; мониторинг глубины анестезии; введение наркотических анальгетиков в режиме постоянной инфузии; использование местных анестетиков для анестезии кожи; мультимодальная анестезия в послеоперационном периоде) к периоперационному ведению пациентов с высоким риском рецидива КТ.

Проблема периоперационного ведения пациентов с КТ требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Maron, B. J. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention // *Circulation*. – 2006. № 113. – P. 1807-1816.
2. Gianni, M. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review / M. Gianni, F. Dentali, A. M. Grandi et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. № 27. – P. 1523-1529.
3. Kawai, S. Cardiomyopathy Group. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy / S. Kawai, A. Kitabatake, H. Tomoike // *Circ J.* – 2007. № 71. – P. 990-2.
4. Wittstein, I. S. Stress cardiomyopathy: A syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? / I. S. Wittstein // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2012. – № 32. – P. 847-57.
5. Pelliccia, F. Pathophysiology of takotsubo syndrome / F. Pelliccia, J. C. Kaski, F. Crea, P. G. Camici // *Circulation*. – 2017. – № 135. – P. 2426-41.
6. Khallafi, H. «Broken heart syndrome»: catecholamine surge or aborted myocardial infarction? / H. Khallafi, V. Chacko, N. Varveralis, F. Elmi // *J. Invasive Cardiol.* – 2008. № 20(1). – P. 9-13.
7. Ueyama, T. Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack / T. Ueyama, K. Kasamatsu, T. Hano, Y. Tsuruo, F. Ishikura // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – V. 1148. – P. 479-485.
8. Komesaroff, P. A. Estrogen supplementation attenuates glucocorticoid and catecholamine responses to mental stress in perimenopausal women / P. A. Komesaroff, M. D. Esler, K. Sudhir // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 1999. – Вып. 84, № 2. – С. 606-610.
9. Ueyama, T. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy / T. Ueyama, T. Hano, K. Kasamatsu, K. Yamamoto, Y. Tsuruo, I. Nishio et al. // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 2003. – № 42. – P. 117-9.
10. Bybee, K. A. Stress-related cardiomyopathy syndromes / K. A. Bybee, A. Prasad // *Circulation*. – 2008. – № 118. – С. 397-409.
11. Akashi, Y. Takotsubo cardiomyopathy with pneumothorax / Y. Akashi, M. Sakakibara, E. Sasaki, T. Mikami, M. Yamauchi, N. Hashimoto, S. Nobuoka, K. Nakazawa, F. Miyake, K. Sasaka // *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* – 2011. – № 90 – 23014.
12. Fuse, K. Pneumopericardium: a rare triggering factor for Takotsubo cardiomyopathy / K. Fuse, T. Fujita, K. Ebe et al. // *Intern Med.* – 2006. – T. 45(15). – P. 931-932.
13. Radhakrishnan, A. An association between Takotsubo cardiomyopathy and thyroid storm / A. Radhakrishnan, J. E. Granato // *Postgrad Med.* – 2009. – T. 121(3). – P.126-130.
14. Osuorji, I., Williams C, Hessney J et al. Acute stress cardiomyopathy following treatment of status asthmaticus / I. Osuorji, C. Williams, J. Hessney // *South Med J.* – 2009. – T.102(3). – P. 301-303.
15. Geng, S. Takotsubo cardiomyopathy associated with sepsis due to Streptococcus pneumoniae pneumonia / S. geng, D. Mullany, J. F. Fraser // *Crit Care Resusc.* – 2008. – T.10(3). – P.231-234.
16. Blanc, K. Takotsubo cardiomyopathy after acute cerebral events / K. Blanc, M. Zeller, Y. Kottin et al. // *Eur Neurol.* – 2015. – № .7. – P. 163-168.
17. Scheitz, J. F. Takotsubo cardiomyopathy after ischemic stroke: the cause of increased troponin // J. F. Scheitz, H. C. Mochmann, B. Witzendichler, J. B. Fiebach, H. J. Audebert, C. H. Nolte // *Journal of Neurology.* – 2012. – Vol. 259. – P.188-190.
18. Inamasu, J. Therapeutic results for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage complicated by Takotsubo cardiomyopathy // J. Inamasu, T. Ganaha, S. Nakae et al. // *Acta Neurochirurgica.* – 2016. – Vol. 158. – P. 885-893.
19. Jakobson, T. Two cases of takotsubo syndrome related to tracheal intubation/extubation / T. Jakobson, N. Svitskar, K. Tamme, J. Starkopf, J. Karjagin // *Medicina (Kaunas).* – 2012. – T. 48. – С.77.
20. Attisani, M. Takotsubo cardiomyopathy after minimally invasive mitral valve surgery: Clinical case and review // M. Attisani, A. Campanella, M. Boffini, M. Rinaldi // *J Heart Valve Dis.* – 2013. – V. 22. – P. 675-81.
21. Behnes, M. Biventricular takotsubo cardiomyopathy in a heart transplant recipient / M. Behnes, S. Baumann, M. Borggreffe, D. Haghi // *Circulation.* – 2013.
22. Dewachter, P. Apical ballooning syndrome following perioperative anaphylaxis is likely related to high doses of epinephrine / P. Dewachter, C. Tanase, E. Levesque, P. Nicaise-Roland, S. Chollet-Martin, C. Mouton-Faivre // *J. Anesth.* – 2011. – Vol. 25. – P. 282-5.
23. Gologorsky, E. Intraoperative stress cardiomyopathy / E. Gologorsky, A. Gologorsky // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – V.

23. – P. 3–4.
24. Lee, S. H. Stress-induced cardiomyopathy after negative pressure pulmonary edema during emergence from anesthesia – A case report. / S. H. Lee, C. V. H. Chang, J. S. Park, S. B. Nam // Korean J Anesthesiol. – 2012. – Т. 62. – С.79–82.
25. Keskin, A. Tako-tsubo cardiomyopathy after administration of ergometrine following elective caesarean delivery: A case report / A. Keskin, R. Winkler, B. Mark, A. Killkowski, T. Bauer, O. Koeth et al. // J Med Case Rep. – 2010. – V. 4. – P. 280.
26. Lieb, M. A case of intra-operative ventricular fibrillation: Electro-cauterization, undiagnosed takotsubo cardiomyopathy or long QT syndrome? / M. Lieb, T. Orr, C. Gallagher, H. Moten, J. M. Tan // Int J Surg Case Rep. – 2012. – V. 3. – P. 155.
27. Meng, L. Takotsubo cardiomyopathy during emergence from general anaesthesia. / L. Meng, C. Wells // Anaesth Intensive Care. – 2009. – V. 37. – P. 836-9.
28. Kawai, S. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy / S. Kawai, A. Kitabatake, H. Tomoike // Circ J. – 2007. – V. 71(6). – P. 990-992.
29. Okada, T. Takotsubo cardiomyopathy associated with torsades de pointes and long QT interval: a case report /T. Okada, S. Miyata, K. Hashimoto // J Cardiol. – 2007. – V. 50(1). – P. 83-88.
30. Haghi, D. Incidence and clinical significance of left ventricular thrombus in tako-tsubo cardiomyopathy assessed with echocardiography / D. Haghi, T. Papavassiliu, F. Heggemann et al. // QJM. – 2008. – V. 101(5). – P. 381-386.
31. Akashi, Y. J. Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy / Y. J. Akashi, T. Tejima, H. Sakurada et al. // Mayo Clin Proc. 2004; 79(6): 821-824.
32. Лиманкина И.Н. Кардиомиопатия токотсубо//Вестник аритмологии № 56.-2009 с.48-58.
33. Shvetank Agarwal, Chinara Sanghvi, Nadine Odo, and Manuel R. Castresana Perioperative Takotsubo Cardiomyopathy: Implications for Anesthesiologist. Ann Card Anaesth. 2019 Jul-Sep; 22(3): 309–315.
34. Латто И.П., Роузен М. Трудности при интубации трахеи. М.: Медицина, 1989. – 304 с.
35. Divatia J.V., Bhowmick K. Complications of endotracheal intubation and other airway management procedures. Indian J. Anaesth. 2005; 49 (4): 308–318
36. Ueyama T, Yoshida K, Senba E. Stress-induced elevation of the ST segment on the rat electrocardiogram is normalized by an adrenoceptor blocker. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2002; 27: 384-6
37. G Kunst, A A Klein. Peri-operative anaesthetic myocardial preconditioning and protection – cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia. Anaesthesia 70(4):467-482

Сведения об авторах:

Е.В. Волков — кандидат медицинских наук
Л.Х. Батчаева — врач анестезиолог-реаниматолог
В.В. Фишер — кандидат медицинских наук
С.Г. Чернышева — врач анестезиолог-реаниматолог

Information about the authors

E.V. Volkov — MD
L.H. Batchaeva — anesthesiologist-intensivist
V.V. Phisher — MD
S.G. Chernysheva — anesthesiologist-intensivist

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

Статья поступила в редакцию 05.10.2021; одобрена после рецензирования 15.11.2021;
принята к публикации 27.12.2021.
The article was submitted 05.10.2021; approved after reviewing 15.11.2021;
accepted for publication 27.12.2021.

КОМБИНИРОВАННОЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, АССОЦИИРОВАННОЕ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ SLC5A7 И TGM6

Павел Андреевич Епифанов¹, Алексей Владимирович Дмитриев²,
Лариса Ивановна Волкова³

- ^{1, 2} ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия
³ ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия
¹ epifunn@yandex.ru
² elik2130@rambler.ru
³ vli@okb1.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Аннотация

Введение. Наследственные нейродегенеративные заболевания — крупная генетически детерминированная группа нозологий, в основе которой лежит клиника неуклонно прогрессирующих процессов разрушения нейрональных систем. Поражение нервной системы может иметь различные комбинации, однако наиболее частыми являются атрофия мозжечка, ствола мозга, столбов спинного мозга, а также возможно поражение периферической нервной системы. Несмотря на классические описания клинической картины различных форм нейродегенеративной патологии и соответствующих генетических маркеров болезни, в практической деятельности врача-невролога встречаются случаи, сложные для определения нозологической формы болезни. **Материалы и методы.** В статье описан случай комбинированной наследственной патологии с лабораторно-подтвержденными мутациями в генах SLC5A7 (связанного с развитием наследственной моторно-сенсорной нейропатии 7А типа) и TGM6 (ассоциированного с развитием спиноцеребеллярной атаксии 35 типа) и клинической картиной нижней спастической параплегии. **Результаты.** Клинический случай представляет сочетанную форму наследственной спастической параплегии с псевдобульбарным синдромом, легкой моторно-сенсорной нейропатией нижних конечностей, признаками гипотрофии полушарий мозжечка по МРТ и умеренным нарушением функции ходьбы и речи на фоне двух мутаций, ранее выявленных при спиноцеребеллярной атаксии 35 типа и наследственной моторно-сенсорной нейропатии 7А типа. **Обсуждение.** Диагностика отдельных нозологических форм наследственной патологии, проявляющейся сочетанием поражения периферической и центральной нервной систем, требует от врача-невролога детального анализа наследственного анамнеза, неврологического статуса и генетических результатов обследования. **Заключение.** Клинический случай демонстрирует полиморфизм клинических проявлений наследственных форм нейродегенеративной патологии и возможное сочетание различных фенотипических и генотипических вариантов.

Ключевые слова: наследственная спастическая параплегия, наследственная моторно-сенсорная нейропатия 7А типа, спиноцеребеллярная атаксия 35 типа.

Для цитирования: Епифанов, П. А. Комбинированное нейродегенеративное заболевание, ассоциированное с мутациями в генах SLC5A7 и TGM6 / П. А. Епифанов, А. В. Дмитриев, Л. И. Волкова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 89-93. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-89-93>.

@ Епифанов П.А., Дмитриев А.В., Волкова Л.И.

COMBINED NEURODEGENERATIVE DISEASE ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN SLC5A7 AND TGM6 GENESPavel A. Epifanov¹, Aleksey V. Dmitriev², Larisa I. Volkova³^{1, 2} Sverdlovsk Regional Clinical Hospital #1, Ekaterinburg, Russia³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ epifunn@yandex.ru² elik2130@rambler.ru³ vli@okb1.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>**Abstract**

Introduction. Hereditary neurodegenerative diseases are a large genetic deterministic group of nosologies, which is based on the clinic of steadily progressing processes of destruction of neuronal systems. Damage to the nervous system can have various combinations, but the most common are atrophy of the cerebellum, brain stem, spinal cord columns, and also possible damage to the peripheral nervous system. Despite the classical descriptions of the clinical picture of various forms of neurodegenerative pathology and the corresponding genetic markers of the disease, in the practice of a neurologist, there are cases that are difficult to determine the nosological form of the disease. **Materials and methods.** The article describes a case of combined hereditary pathology associated with laboratory-confirmed mutations in the SLC5A7 genes (associated with the development of type 7A hereditary motor sensory neuropathy) and TGM6 (affecting the development of type 35 spinocerebellar ataxia) and the clinical picture of lower spastic paraplegia. **Results.** The clinical case presents a combined form of hereditary spastic paraplegia with pseudobulbar syndrome, mild motor-sensory neuropathy of the lower extremities, signs of cerebellar hypotrophy on MRI and moderate impairment of walking and speech function against the background of two mutations previously identified in type 35 spinocerebellar ataxia and hereditary motor-sensory ataxia of type 35 type 7A neuropathy. **Discussion.** Diagnosis of nosological forms of hereditary pathology, manifested by a combination of lesions of the peripheral and central nervous systems, requires a detailed analysis of the hereditary history, neurological status and genetic examination results from a neurologist. **Conclusion.** The clinical case demonstrates polymorphism of clinical manifestations of hereditary forms of neurodegenerative pathology and a possible combination of various phenotypic and genotypic variants.

Keywords: hereditary motor sensory neuropathy 7A type, spinocerebellar attack-radiance type 35.

For citation:

Epifanov, P. A. Combined neurodegenerative disease associated with mutations in SLC5A7 and TGM6 genes / P. A. Epifanov, A. V. Dmitriev, L. I. Volkova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 89-93. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-89-93>.

ВВЕДЕНИЕ

К наследственным нейродегенеративным заболеваниям с преимущественным поражением мозжечка, стволовых структур и спинного мозга относят наследственные спастические параплегии (НСП) и наследственные спиноцереbellарные атаксии (СЦА) [1, 2].

В 1880-1904 гг. была описана аутосомно-доминантная НСП, названная в честь невролога, описавшего данную патологию, «болезнью Штрюмпеля». За последнее столетие накопилось немало научного материала, который позволяет заявить, что это чрезвычайно гетерогенная группа заболеваний, насчитывающая не менее 80 самостоятельных генетических форм с общим патофизиологическим субстратом — поражением пирамидных путей и общим клиническим симптомом — прогрессирующим повышением мышечного тонуса в нижних конечностях [3, 4].

Наследственные спастические параплегии (НСП) — широкая группа заболеваний с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, либо Х-сцепленным наследованием, с клиникой прогрессирующего спастического нижнего парапареза в чистой (изолированной) или сочетанной («плюс» другие неврологические симптомы) формах. Распространенность в среднем составляет 3,8 на 100 000 человек в общей популяции (1,95 : 100 000 для доминантных форм и 1,88:100 000 для ре-

цессивных) [3, 5]. При сочетанных формах наряду со спастической параплегией наблюдаются умственная отсталость и деменция, снижение остроты слуха, дегенерация сетчатки и атрофия дисков зрительного нерва, эпилепсия, цереbellарная атаксия, периферические нейропатии. Считается, что частота «сложных» спастических параплегий не превышает 10% от общего числа заболеваний данной группы [5]. «Сложные» спастические параплегии имеют общие клинические проявления с другими нейродегенеративными заболеваниями — с цереbellарными атаксиями, боковым амиотрофическим склерозом, мотосенсорными нейропатиями [6].

На текущий момент ведущее значение в развитии НСП занимают мутации в генах, отвечающих за митохондриальный метаболизм и антиоксидантную защиту; аксональный и везикулярный транспорт; состояние эндоплазматического ретикулула; аутофагию и морфогенез нейронов; миелинизацию и обмен липидов; развитие аксонов; клеточную сигнализацию; репарацию ДНК и метаболизм нуклеотидов [7, 8, 9].

Изучение другой группы заболеваний — наследственных спиноцереbellарных атаксий (СЦА), связанных с развитием прогрессирующих расстройств координации движений, показало, что в основе патогенеза СЦА могут лежать разные изменения одного и того же гена, будь то то-

чечные мутации (вставка, замена, удаление) или структурные (дупликация либо делеция части или целого гена) [10].

В 2010 г. Jun Ling Wang et al. [11] идентифицировали новый ген TGM6 (транглутаминазы 6) с применением полного захвата экзома, вызывавшем у девяти пациентов из одной китайской семьи в четырех поколениях симптомы СЦА. Данная миссенс-мутация в гене TGM6 приводит к развитию ферментопатии и нарушению функции белка транглутаминазы 6. Заболевание характеризовалось медленным прогрессированием с возраста старше 40 лет с ранними признаками атаксии ходьбы и дизартрии, позднее присоединялись нарушения координации рук, псевдобульбарный паралич, пирамидная недостаточность с патологическими стопными знаками, в единичных случаях наблюдалась спастическая кривошея.

Позднее в 2013 году M.Li et al. [12] описали китайскую семью, в которой из трех поколений у двух человек отмечались симптомы прогрессирующей спиноцереbellарной атаксии и пирамидной недостаточности в нижних конечностях. Авторами была обнаружена гетерозиготная мутация в гене TGM6 (D510H; 613900.0003). В 2014 году данные по генетическому полиморфизму представлены в работе Yuh-Cherng Guo et al. [13], дано клиническое описание СЦА35 — необычного синдрома атаксии, сопровождавшегося диффузной атрофией мозжечка на МРТ и на который приходится 0,6% СЦА среди ханьско-китайского происхождения на Тайване.

Значительной гетерогенностью и полиморфизмом отличается другая форма из группы наследственных нейродегенеративных заболеваний — наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НСМН) с клиникой периферических парезов [14]. В 1993 году Хардинг классифицировал НСМН на 7 подтипов в соответствии с типом наследования и клиническими признаками. В литературе описано два варианта НСМН VII типа [15, 16]. НСМН VIIA типа связана с развитием гетерозиготной мутации в гене SLC5A7 на хромосоме 2Q12, НСМН VIIB типа — мутацией в гене DCTN1 на хромосоме 2p13. Каждый вариант наследуется по аутосомно-доминантному типу и клинически проявляется развитием медленно прогрессирующей моторной полинейропатии, с преимущественным поражением верхних конечностей, возникающей во 2-3-м десятилетии с последующим развитием паралича голосовых связок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлено клиническое наблюдение пациента клинической картиной наследственной спастической тетраплегии с лабораторно-подтвержденными двумя мутациями в генах SLC5A7 и TGM6, соответствующих сочетанию СЦА и НСМН VII типа, получавшему лечение и обследование в 2020 году в неврологическом отделении ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». Описание клинического случая основано на результатах собранных авторами данных анамнеза заболевания, жизни и неврологического осмотра пациента в период госпитализации, анализе лабораторных и инструментальных методов исследования. От пациента получено письменное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Пациент Ю., 33 года, национальность — бурят (родился и вырос в республике Бурятия, пос.

Онохай). Госпитализирован в плановом порядке с жалобами на скованность в ногах, усиливающуюся после умеренных физических нагрузок и в вечернее время, ощущение стягивания в бедрах и голених обеих ног, изменение походки/бега с периодическими судорогами в ногах в ночное время, беспокоило нарушение речи со снижением ее беглости и периодической нехваткой воздуха для озвучивания предложения целиком.

Из анамнеза известно, что окружающие (жена, коллеги) стали отмечать изменение речи и походки с 2017 г., однако самого пациента в этот период ничего не беспокоило. В следующего года пациент отметил изменение походки — стала несколько скованной, а в конце 2018 г. решил обратиться к неврологу с данными симптомами — рекомендовано проведение ЭНМГ конечностей. По данными стимуляционной ЭНМГ конечностей от декабря 2018 г. — выявлены признаки умеренной демиелинизирующей моторной нейропатии большеберцового нерва слева (корешковая дисфункция на уровне L4-L5) и умеренной демиелинизирующей сенсорной полинейропатии нижних конечностей. После обследования к неврологу не обращался, лечение не проводилось. В 2019 г. вместе с женой обратились за медицинской помощью для проведения ЭКО (экстракорпорального оплодотворения) — в связи с отягощенным у пациента наследственными анамнезом (заболеванием матери) и наличием соответствующей клиники рекомендовано проведение генетического теста. В октябре 2019 г. по результатам генетического теста выделены 2 мутации: хромосома 2 ген SLC5A7 и хромосома 20 ген TGM6. В марте 2020 г. у пациента сохранялись жалобы на усталость, напряжение, спазмы в нижних конечностях, нарушение походки, появились периодические поперхивания при глотании, изменение голоса. На консультации генетика установлен диагноз, соответствующий выявленным мутациям: Дебют нейродегенеративного заболевания: 1) Спинаocerebellарная атаксия тип 35, аутосомно-доминантный тип наследования, 2) Дистальная моторная нейропатия. Рекомендовано повторное тестирование для проверки результатов. С лета 2020 г. стало тяжело бегать и дизартрия продолжала усиливаться. Октябрь 2020 г. — методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру проведен поиск варианта TGM6. У пробанда выявлен вероятный патогенный вариант с.425_435del в гетерозиготном состоянии. После консультации в поликлинике СОКБ № 1 был направлен на госпитализацию в неврологическое отделение для уточнения диагноза.

В анамнезе жизни отсутствовали хронические заболевания и профессиональные вредности, ЧМТ, отрицал хронические интоксикации (курение, алкоголь, употребление психоактивных препаратов), постоянный прием каких-либо медикаментов. Наследственный анамнез отягощен. У матери с 35 лет наблюдались нарушение речи и ходьбы, скованность в нижних конечностях. В 2010 г. проходила обследование и лечение в неврологическом стационаре ГАУЗ СО «СОКБ № 1». Выписана с диагнозом: Наследственная спастическая параплегия плюс с формированием грубого спастического тетрапареза, псевдобульбарного и дистонического синдрома с нарушением функции ходьбы и самообслуживания. В тот период генетического обследования не проходила. Смерть наступила в результате сердечной недостаточности в возрасте 45 лет. Такие же симптомы наблюда-

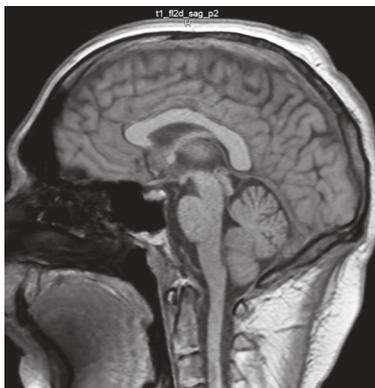
лись и у сестры матери, которая умерла в возрасте 52 лет (причина не известна).

По результатам клинического осмотра пациента общесоматический статус без особенностей. В неврологическом статусе: сознание ясное, несколько эйфоричен. Движение глазных яблок вверх незначительно ограничено, акт конвергенции ослаблен с 2-х сторон, больше справа, имеется установочный мелкоамплитудный нистагм вправо. Высокий мандибулярный рефлекс. Умеренная гипомимия. При закрытых глазах отмечается дрожание верхних век. Дизартрия и дисфония — голос глухой, требуется вдох при произношении предложения, отмечает нечастые поперхивания сухой пищей. Глоточный рефлекс высокий. Язык по средней линии, без атрофий. Рефлекс Маринеску-Родовичи с 2-х сторон, грубый слева. Отмечается мозаичные выпадения поверхностной болевой чувствительности по передней поверхности обоих бедер. Вибрационная чувствительность чуть снижена в правой стопе (10 сек). Мышечно-суставное чувство не нарушено. Сила в руках и ногах достаточная, до 5 баллов. Тонус во руках и ногах повышен по пирамидному типу, более выражен в нижних конечностях. Рефлексы на руках высокие с расширением рефлексогенных зон S>D, с патологическими кистевыми знаками, на ногах высокие, S>D. Симптом Бабинского с 2-х сторон, симптом Россолимо с 2-х сторон. В позе Ромберга легкое пошатывание, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Походка спастико-паретическая. Тазовые функции контролирует. Отмечаются скелетные деформации — легкий кифосколиоз влево, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника. В дистальных отделах голеней — легкая атрофия, легко выраженные «фридрейхоподобные стопы». По Монреальской шкале оценки когнитивных функций — 26 баллов (нижняя граница нормы).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинически выявлялся синдром нижнего спастического парапареза с нарушением функции ходьбы, псевдобульбарный синдром, сомнительная мото-сенсорная нейропатия нижних конечностей.

При проведении МРТ головного мозга выявлены признаки легкой гипотрофии полушарий мозжечка (рис.). МРТ спинного мозга на шейном и грудном уровнях без патологических изменений.



МРТ головного мозга пациента Ю., 33 года (сомнительная гипотрофия полушарий мозжечка)

Проведено обследование на возможные сопутствующие соматические изменения, характерные для нейродегенеративных заболеваний, прежде всего было изучено состояние сердечно-сосуди-

стой системы. По результатам ЭКГ регистрировался синусовый ритм, 86 уд. в минуту с синдромом ранней реполяризации желудочков. При ультразвуковом исследовании сердца патологий не выявлено. При ультразвуковом исследовании экстракраниальных сосудов выявлены признаки атеросклеротических изменений брахецефальных артерий без гемодинамически значимых нарушений.

Решающее значение для окончательного диагноза имела доминирующая клиническая картина прогрессирующей спастической параплегии и семейная отягощенность по данной наследственной патологии. Поэтому пациенту был поставлен диагноз «комбинированное наследственное нейродегенеративное заболевание: наследственная спастическая параплегия «плюс», опосредованная мутациями в генах SLC5A7, TGM6, семейный случай, осложненная форма, с развитием умеренного спастического тетрапареза, более выраженного в нижних конечностях, псевдобульбарного синдрома и легкой мото-сенсорной нейропатией нижних конечностей в сочетании со вторичными скелетными деформациями (легкий кифосколиоз, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, «фридрейхоподобные» стопы) и умеренным нарушением функции ходьбы и речи».

На фоне подбора антиспастических препаратов, занятий со специалистом лечебной физкультуры и проведения курса нейрометаболической терапии, достигнута положительная динамика состояния пациента в виде уменьшения стягивающих ощущений в ногах и увеличения выносливости при длительной ходьбе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай представляет уникальное наблюдение комбинированного наследственного нейродегенеративного заболевания — наследственной спастической параплегии «плюс» на фоне двух выявленных генетических мутаций, соответствующих СЦА и НСМН VIIA типа. Окончательная диагностика заболевания была основана на клинической картине болезни с доминированием признаков поражения пирамидного тракта с нарушением функции ходьбы и псевдобульбарным синдромом. Выявленная в данном случае генетическая мутация TGM6 соответствовала крайне редкому варианту хронической прогрессирующей аутосомно-доминантной спиноцереbellарной атаксии 35 типа, наблюдавшейся у нескольких членов китайских семейств [11, 12, 13]. Важной особенностью спиноцереbellарных атаксий является фенотипический полиморфизм с вовлечением в дегенеративный процесс различных отделов центральной и периферической нервной системы и экстракраниальных органов, но первыми и доминирующими клиническими признаками является атактический синдром [17]. В клинической картине представленного случая отсутствовали признаки атактического синдрома, кроме сомнительных признаков атрофического процесса в полушариях мозжечка, что не позволило поставить СЦА как основной диагноз заболевания. С учетом того, что по базе данных Weizmann Institute of science ген TGM6, кодирующий белок суперсемейства трансглутаминаз, является причиной не только СЦА 35 типа, но и острого миелоидного лейкоза [18], не исключено, что данный ген может быть связан с развитием другого наследственного нейродегенеративного заболевания — наследственной спастической параплегии «плюс».

Другая выявленная в данном клиническом случае генетическая мутация SLC5A7 соответствует наследственной сенсомоторной нейропатии VIIA типа с характерными признаками медленно прогрессирующей моторной полинейропатии с преимущественным поражением верхних конечностей с последующим развитием паралича головных связок [19]. Данный вариант наследуется по аутосомно-доминантному типу и клинически проявляется во 2-3-ем десятилетии жизни [20]. В отличие от литературного описания характерных клинических признаков НСМН, в данном описании клинического случая были выявлены только легкие признаки нейропатии демиелинизирующего характера по ЭНМГ и легко выраженная дистальная гипотрофия нижних конечностей. В связи с этим, НСМН не могла быть рассмотрена, как основная патология в окончательном диагнозе.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Неврология: национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. (Серия «Национальные руководства»). — ISBN 978-5-9704-4143-5, с.1303-1326.
2. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Н.П.Бочкова, Е.К.Гинтера, В.П.Пузырева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — с.386-454.
3. Наследственные атаксии и параплегии / Иллариошкин С. Н., Г. Е. Руденская, И. А. Иванова-Смоленская, и др. — М.: МЕДпресс-информ, 2006, с.153-240.
4. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. — М.: ИД«Медпрактика — М», 2014., с.18-29.
5. Белоусова, Е. Д. Наследственные спастические параплегии. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1, 2020, с.89-95.
6. National Institute of Health, Hereditary Spastic Paraplegia Information Page: http://www.ninds.nih.gov/disorders/hereditary_spastic_paraplegia/hereditary_spastic_paraplegia.htm
7. Иллариошкин, С. Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004., с.39-60.
8. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С. Н. Иллариошкин, И. А. Иванова-Смоленская, Е. Д. Маркова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — с.173-193, 282 -342.
9. Основы медицинской генетики: учебное пособие/ Ковтун О. П., Овсова О. В., Невмержицкая К. С. и др. — Екатеринбург : УГМА, 2012, с.53-55.
10. Шуваев А. Н., Гринев И. П., Хирази Х. Статические мутации в патогенезе спиноцереbellарных атаксий: от частного к общему (сообщение 1) // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 2 (86), с.5-10.
11. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing / J. L. Wang, X. Yang, K. Xia [et al.] // Brain. 2010 Dec;133(Pt 12):3510-8. doi: 10.1093/brain/awq323. Epub 2010 Nov 23.
12. M.Li, S.Y.Y.Pang, Y.Song, M.H.W.Kung, S-L. Ho, P-C Sham. Whole exome sequencing identifies a novel mutation in the transglutaminase 6 gene for spinocerebellar ataxia in a Chinese family. Clin Genet. 2013 Mar;83(3):269-73. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01895.x. Epub 2012 May 29.
13. Spinocerebellar ataxia 35. Novel mutations in TGM6 with clinical and genetic characterization / Y.-Ch. Guo, J.-Ju. Lin, Y.-Ch. Liao [et al.] // Neurology Oct 2014, 83 (17) 1554-1561; DOI: 10.1212/WNL.0000000000000909
14. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; под ред. Н. П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 592 с.
15. Localization of the gene for distal hereditary motor neuronopathy VII (dHMNVII) to chromosome 2q14 / M McEntagart, N Norton, H Williams [et al.] // Am J Hum Genet. 2001 May;68(5):1270-6. doi: 10.1086/320122. Katherine J Dick, Meriel McEntagart, Wisam Alwan, Mary Reilly, Andrew H Crosby. Refinement of the locus for distal hereditary motor neuronopathy VII (dHMNVII) and exclusion of candidate genes Genome. 2008 Nov;51(11):959-62. doi: 10.1139/G08-078.
16. Ключников С. А., Иллариошкин С. Н. Алгоритм диагностики наследственных атаксий, Нервные болезни. № 1, 2012, с.7 -12.
17. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TGM6>
18. Truncating SLC5A7 mutations underlie a spectrum of dominant hereditary motor neuropathies / C. G. Salter, D. Beijer, H. Hardy [et al.] // Neurol Genet 2018;4:e222. doi:10.1212/NXG.0000000000000222.
19. Колоколова А. М., Ситкали И. В., Колоколов О. В. Наследственные нейропатии: систематизация и диагностика (клинический случай наследственной моторно-сенсорной нейропатии IA типа). — Саратовский научно-медицинский журнал, 2016; 12 (3): 370-375.

Сведения об авторах:

П.А. Епифанов — врач-невролог
 А.В. Дмитриев — врач-невролог
 Л.И. Волкова — доктор медицинских наук,
 профессор

Information about the authors

P.A. Epifanov — neurologist
 A.V. Dmitriev — neurologist
 L.I. Volkova — Doctor of Medicine, Professor

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

Статья поступила в редакцию 26.10.2021; одобрена после рецензирования 14.12.2021;
 принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 26.10.2021; approved after reviewing 14.12.2021;
 accepted for publication 27.12.2021.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВН.В. Изможерова ¹, О.С. Чаркин ², Е.В. Маркова ³, В.М. Бахтин ⁴,
Е.В. Козулина ⁵, Ж.В. Шутова ⁶, Н.А. Ярощук ⁷¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия⁵ ГАУЗ СО Областной специализированный центр медицинской реабилитации «Озеро Чусовское»,
Екатеринбург, Россия⁶ ООО Новартис Фарма, Екатеринбург, Россия⁷ ГАУЗ СО «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь
для ветеранов войн», Екатеринбург, Россия¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>² oleg_45@mail.ru³ ms.marevad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3801-5577>⁴ bakhtin.v95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>⁵ elena-v.66@mail.ru⁶ sa0407@yandex.ru⁷ natalia.yaroschuk@gmail.com**Аннотация**

Введение. Кролики используются в качестве удобных моделей для изучения кардиотоксичности лекарственных препаратов. Одним из наиболее информативных неинвазивных методов оценки функций сердечно-сосудистой системы служит эхокардиография. В литературе отсутствует четко сформулированный протокол ультразвукового исследования сердца у кроликов. **Цель работы** — систематизация данных литературы о методиках эхокардиографии у кроликов. **Материалы и методы.** Поиск источников осуществлялся в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и информационной базе National Library of Medicine (PubMed.gov). Глубина поиска составила 15 лет. Включались оригинальные или обзорные статьи, содержащие подробное описание методики выполнения ЭхоКГ. **Результаты и дискуссия.** Для анестезии животных перед исследованием применяются различные комбинации препаратов на основе кетамина, ксилазина, медетомидина, золазепам, тилетамина. У кроликов возможно использование М-, В-, доплеровского режимов эхокардиографии в широком частотном диапазоне (5-12 МГц). Применяются парастеральный продольный, парастеральный поперечный и апикальный ультразвуковые доступы. Оценке подлежат параметры трансмитрального кровотока (пик А, пик Е, отношение А/Е, пик Е', величина регургитации), а также сократительной функции левого желудочка (конечные систолические и диастолические объемы и размеры, ударный объем, сердечный выброс, фракция укорочения). Для расчета фракции выброса возможно использование методов Тейхольца и Симпсона. В литературе описаны нормальные значения перечисленных показателей для кроликов различного возраста. **Заключение.** Эхокардиография — относительно доступный неинвазивный метод исследования состояния сердечно-сосудистой системы у кроликов в эксперименте. Метод может быть использован для анализа размеров камер сердца, толщины миокарда его стенок, сократительной функции левого желудочка, оценки состояния клапанного аппарата. В настоящее время экспериментально установлены нормальные значения эхокардиографических показателей у кроликов, что дополнительно повышает информативность метода. Качественное выполнение исследования требует особой подготовки, включающей тщательную анестезию животного, выбор используемых доступов и режимов.

Ключевые слова: эхокардиография, кролики, кардиотоксичность.

Для цитирования: Эхокардиография у лабораторных кроликов / Н. В. Изможерова, О. С. Чаркин, Е. В. Маркова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 94-99. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-94-99>.

@ Изможерова Н.В., Чаркин О.С., Маркова Е.В., Бахтин В.М., Козулина Е.В., Шутова Ж.В., Ярощук Н.А.

ECHOCARDIOGRAPHY IN LABORATORY RABBITS

N.V. Izmozherova ¹, O.S. Charkin ², E.V. Markova ³, V.M. Bakhtin ⁴,
E.V. Kozulina ⁵, Zh.V. Shutova ⁶, N.A. Yaroschuk ⁷

¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁵ Regional specialized center for medical rehabilitation Lake Chusovskoe, Ekaterinburg, Russia

⁶ Company Novartis Pharma, Ekaterinburg, Russia

⁷ Sverdlovsk Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans, Ekaterinburg, Russia

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² oleg_45@mail.ru

³ ms.marevad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3801-5577>

⁴ bakhtin.v95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

⁵ elena-v.66@mail.ru

⁶ sa0407@yandex.ru

⁷ natalia.yaroschuk@gmail.com

Abstract

Introduction. Rabbits are used as convenient models for studying drug cardiotoxicity. Echocardiography is one of the most informative non-invasive methods of assessing the cardiovascular system function. In literature, there is no clearly formulated protocol for heart ultrasound examination in rabbits. Purpose was the systematization of literature data on echocardiography techniques in rabbits. **Materials and methods.** The sources search involved the Scientific Electronic Library eLIBRARY.RU and the National Library of Medicine information base (PubMed.gov). The search covered the 15-year period. Original or review articles containing a detailed description of the echocardiography technique were included. **Results and discussion.** For animals anesthesia before the study, various drugs combinations based on ketamine, xylazine, medetomidine, zolazepam, tiletamine are used. In rabbits, it is possible to use M-, B-, Doppler echocardiography modes in a wide frequency range (5 — 12 MHz). Parasternal longitudinal, parasternal transverse and apical ultrasound approaches are applied. The parameters of the transmitral blood flow (peak A, peak E, ratio A/E, peak E', the magnitude of regurgitation), as well as the contractile function of the left ventricle (end systolic and diastolic volumes and sizes, stroke volume, cardiac output, shortening fraction) are subject to assessment. The Teicholz and Simpson methods can be used to calculate the ejection fraction. The literature under survey covers listed parameters of normal values for various ages' rabbits. **Conclusion.** Echocardiography is a relatively affordable non-invasive method for studying the state of cardiovascular system in rabbits in an experiment. The method can be used to analyze myocardium size, left ventricle contractile function, and assess the state of heart valvular apparatus. At present, normal values of echocardiographic parameters in rabbits have been experimentally established, which adds to the informative value of the method. Qualitative study performance requires special preparation, including careful animal anesthesia, the choice of the approaches and modes used.

Keywords: echocardiography, rabbits, cardiotoxicity.

For citation: Echocardiography in laboratory rabbits / N. V. Izmozherova, O. S. Charkin, E. V. Markova [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 94-99. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-94-99>.

ВВЕДЕНИЕ

Кролик представляется одной из наиболее удобных животных моделей для оценки кардиотоксичности тех или иных воздействий, в т. ч. лекарственных препаратов. Относительно большие размеры животного позволяют использовать разнообразные диагностические методики. С целью выявления морфофункциональных изменений сердца может быть использован метод эхокардиографии (ЭхоКГ). В настоящее время отсутствует единый протокол проведения ЭхоКГ у лабораторных животных, не представлен он и в руководстве по проведению доклинических исследований [1]. В связи с этим используются различные подходы к проведению эксперимента, что определяет собой необходимость описания и обобщения методик проведения эхокардиографии.

Цель исследования — проанализировать и систематизировать данные литературы о методике проведения ЭхоКГ у кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников осуществлялся в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и информационной базе National Library of Medicine (PubMed.gov) по ключевым словам: «кролики», «эхокардиография», «кардиотоксичность», «наркоз», «анестезия», «rabbits», «echocardiography», «cardiotoxicity», «narco-sis», «anesthesia». Преимущественная глубина поиска составила 15 лет. В исследование включались оригинальные или обзорные статьи, содержащие подробное описание методики выполнения ЭхоКГ и/или анестезии перед проведением исследования.

Описываемые в источниках методики единым образом анализировались с целью получения данных о методах анестезии животного, режиме проведения исследования, используемых ультразвуковых доступах, исследуемых эхокардиографических параметрах и их нормальных значениях для кроликов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

1. Подготовка к исследованию

Первым этапом эхокардиографии у кроликов является проведение достаточной общей анестезии [2], позволяющей качественно провести процедуру. Под действием препаратов, угнетающих ЦНС, у кроликов снижается частота сердечных сокращений, уменьшается ее вариабельность между животными и улучшается качество общего изображения, что позволяет лучше визуализировать структуры сердца [2, 3]. Наркоз помогает избежать у животных стрессовой реакции и искажения результатов исследования [2, 4].

В большинстве случаев используют комбинированную анестезию. Основным препаратом выступает кетамин — антагонист N-метил-D-аспартатных рецепторов глутаминовой кислоты (10-50 мг/кг) [2, 3, 5-17]. В комплексе с ним чаще используют либо агонисты центральных α 2-адренорецепторов — ксилазин (4-7 мг/кг) или медетомидин (150-200 мкг/кг), либо мидазолам — агонист бензодиазепиновых рецепторов — (1-2 мг/кг). Препараты вводят внутримышечно, реже подкожно [2-4, 6, 17-21]. Некоторые авторы применяют ингаляционный масочный наркоз с использованием 1,0-1,5% изофлурана (галогенизированный анестетик) — в комбинации с мидазоламом (2 мг/кг) [13, 22]. Возможна также эндотрахеальная интубация и ингаляционный наркоз 1,8% изофлураном после вводимой анестезии кетамин (10 мг/кг) и мидазоламом (0,1 мг/кг) [3]. Такие дозы и комбинации препаратов обладают оптимальным анестезирующим, анальгезирующим и седативным эффектами у кроликов.

Авторами работы [23] показано, что наиболее полной анестезии у кроликов удается добиться с использованием комбинации ксилазина 4-6 мг/кг и препарата Золетил® 50 (золазепам + тилетамин) 5-10 мг/кг. Однако существуют сведения о гепатотоксичности данного способа [24].

Достаточность анестезии оценивают по нескольким параметрам: отсутствию роговичного рефлекса, вялости мышц, отсутствию попыток жевания и обнюхивания. Наличие движения нижней челюсти и носа является самым ранним признаком уменьшения глубины анестезии [2, 3].

Если у животного отмечается присутствие крайних признаков кардиотоксичности, возможно проведение ЭхоКГ без анестезии [6, 25].

После проведения общей анестезии проводят бритье вентральной поверхности нижней части правой и левой половин грудной клетки [5, 18, 26]. При необходимости параллельного проведения ЭхоКГ и электрокардиографии (ЭКГ) выбирают небольшие участки на всех четырех лапах для присоединения электродов [2, 5, 6, 19]. Для лучшего контакта ультразвукового датчика и электродов используют гель [19].

2. Выбор режима эхокардиографии

Важным аспектом в проведении эхокардиографии у кроликов является выбор ультразвуковой частоты. При обследовании кроликов используют довольно широкий диапазон 5 — 12 МГц [3, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 18, 19, 22, 25, 27-29, 31, 32]. Ряд авторов в экспериментах чаще отдают предпочтение среднему значению 7-8 МГц [9, 11, 25, 27-29, 33]. Описано использование фазированных ультразвуковых датчиков переменной частоты [5, 6, 11, 12, 19].

Следующим этапом служит выбор режима. Это может быть одномерная (М-режим), двухмерная

(В-режим, 2D-режим) или же доплеровский режим ЭхоКГ (D-режим). Для исследования функции сердца чаще используются комбинации М- и В-режимов [2, 19, 26, 27] или же М-режима и доплеровского режима ЭхоКГ [5-7, 13, 17, 18, 21, 28, 32].

М-режим ЭхоКГ позволяет оценить амплитуду движения аорты, клапанов сердца, колебания стенок предсердий и желудочков [31], а также измерить диаметры корня аорты и левого предсердия [7]. Недостатком М-режима является сложность интерпретации отдельных изображений, а также зависимость достоверности результатов исследования от техники измерения [2].

С помощью В-режима можно более точно оценить колебания стенок сердца и выявить аномалии их движения [2].

В экспериментах на кроликах используется несколько видов доплеровского режима ЭхоКГ: импульсно-волновой, цветовой и тканевой.

При помощи импульсно-волнового метода можно оценить характер движения крови, изменение давления в сосудах и камерах сердца, градиенты давления на клапанах, сосудистое сопротивление [6, 13, 17, 31].

Цветовой метод используется для визуализации гемодинамики сердца. Поток отображается красным цветом, когда кровь течет в направлении к датчику, синим — от датчика. Яркость цвета указывает на скорость крови. Метод позволяет оценить тип кровотока — ламинарный или турбулентный [31].

При использовании тканевой доплерографии красным цветом визуализируются ткани миокарда, смещающиеся по направлению к датчику, синим — движущиеся в противоположную сторону.

В связи с повышенной эхогенностью миокарда желудочков у кроликов необходима корректировка фильтра, общего усиления и усиления по времени для устранения фонового шума и чистоты записи сигналов тканей сердца [2, 5, 6].

Параллельная регистрация ЭКГ позволяет оценить сердечный ритм и в реальном времени сопоставить его с ультразвуковой картиной, что необходимо для определения фаз сердечного цикла при выполнении ЭхоКГ в В-режиме [2, 3, 6, 13, 19, 27, 31]. Некоторые авторы предлагают также контролировать частоту дыхательных движений и температуру тела животного во время исследования [2].

3. Эхокардиографические доступы и оцениваемые параметры

Стоит уделить особое внимание положению кролика на столе. Большинство авторов размещает животное лежа на правом или левом боку

[2, 5-7, 11, 19, 26, 31], но в некоторых работах используется положение кролика на спине [16, 17, 21]. Грудная клетка должна располагаться таким образом, чтобы к ней обеспечивался свободный доступ (например, животное кладут между двух столов), что позволяет разместить ультразвуковой зонд на бритую область передней поверхности нижней части грудной клетки [2, 6, 18, 26].

Выбор положения животного зависит от используемого доступа, они бывают трех видов: парастернальное продольное сечение, парастернальное поперечное сечение и апикальное (верхушечное) сечение [2]. Так, при парастернальных доступах кролика кладут на правый или левый бок, а при апикальном сечении используют левое боковое положение, что позволяет одновременно визуализировать все четыре камеры сердца кролика [2, 18, 31].

Начинают ЭхоКГ-исследование с парастернального продольного сечения с левой стороны [31]. Датчик устанавливают на 2-3 межреберье параллельно грудине [2]. Продольное сечение используется для измерения диаметра корня аорты, диаметра левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки [6, 7]. По левой парастеральной линии можно оценить конечный систолический размер (КСР) и конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка, а также толщину его задней стенки [28]. Оценивают также состояние митрального клапана: скорость трансмитрального потока, величину регургитации, характер движения створок, соотношение пиков Е/А, пик Е. Средние значения скорости трансмитрального потока в систолу предсердий, фазу раннего наполнения, а также их отношение и скорость раннего диастолического пика от кольца митрального клапана представлены в табл. 1.

Таблица 1
 Параметры трансмитрального потока у кроликов
 (среднее значение ± стандартное отклонение)

Параметры	Средние значения	
	Fontes-Sousa et al. [6]	Casamian-Sorrosal et al. [5]
Средний возраст кроликов	16-20 недель	22 месяца
Скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий — А (см/с)	55 ± 11	48,5
Скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения — Е (см/с)	78 ± 15	61,5
Соотношение пиков Е/А	1,44 ± 0,16	1,26*
Скорость раннего диастолического пика от кольца митрального клапана (от септальной стенки) — Е' (см/с)	11 ± 4	—

Примечание: *Значение соотношения пиков Е/А не указано в статье [5], но может быть рассчитано на основании приводимых величин Е и А.

Парастернальное поперечное сечение позволяет визуализировать сердце в последовательных поперечных срезах, от верхушки сердца до аорты. Датчик располагают перпендикулярно грудине по 2-3 межреберью [2]. Сечение на верхнем уровне позволяет оценить ствол аорты и легочной артерии, а также измерить их диаметр [13, 31]. На среднем и нижнем уровнях по левой парастеральной линии оценивают размер межжелудочковой перегородки, внутренний диаметр левого желудочка и визуализируют стенку левого желудочка как в диастолу, так и в систолу, оценивая ее толщину [6, 13]. С помощью импульсно-волновой доплерографии с правой стороны по короткой оси определяют скорость потока в легочной артерии [6, 18].

Верхушечный доступ используется для визуализации всех четырех камер сердца и производится с левой стороны, датчик располагается в 4-5 межреберьях по среднеключичной линии и направляется от верхушки в сторону основания сердца [2]. При помощи цветовой доплерографии через данный доступ оценивают скорость тока крови в аорте и через митральный клапан [5].

КДР и КСР измеряются в конце диастолы и систолы соответственно [31] через правый [18]

или левый [28] парастернальный доступ. КДО и КСО могут быть рассчитаны способами Тейхольца или Симпсона.

Метод Тейхольца предполагает вычисление КДО и КСО по формуле (1):

$$O = \frac{7D^3}{2,4+D} \quad (1)$$

где O — рассчитываемый объем;

D — КДР или КСР соответственно для КДО и КСО [15, 22, 31].

Наиболее часто для количественной оценки функции левого желудочка используется методика Симпсона, которая позволяет определить конечные диастолический и систолический объемы левого желудочка [13, 28, 31]. В основе метода лежит принцип разбиения всего объема левого желудочка параллельными срезами на эллиптические диски, высота которых обычно определяется как 1/20 длинной оси левого желудочка по результатам наибольшего измерения в двух— и четырехкамерной позиции. Объем каждого диска рассчитывается исходя из двух диаметров, полученных из двух— и четырехкамерной позиций. Объем левого желудочка рассчитывается путем сложения объемов всех дисков [34].

На основании размеров левого желудочка могут быть рассчитаны характеристики сократительной функции миокарда: ФУ — фракция укорочения левого желудочка (формула (2)), ФВ — фракция выброса (формула (3)), УО — ударный объем (формула (4)), СВ — сердечный выброс (формула (5)):

$$ФУ = \frac{КДР - КСР}{КДР \times 100} \quad (2)$$

$$ФВ = \frac{КДО - КСО}{КДО \times 100} \quad (3)$$

$$УО = КДО - КСО \quad (4)$$

$$СВ = УО \times ЧСС \quad (5)$$

где КДР — конечный диастолический размер левого желудочка;

КСР — конечный систолический размер левого желудочка;

КДО — конечный диастолический объем левого желудочка;

КСО — конечный систолический объем левого желудочка;

ЧСС — частота сердечных сокращений [13, 15, 19, 22, 28, 29, 31].

Основные экспериментально выведенные средние значения параметров у контрольных групп кроликов представлены в табл. 2.

Нормальные диапазоны параметров сократительной функции левого желудочка у кроликов
(среднее значение \pm стандартное отклонение)

Параметры	Ramos et al. [13]	Fontes-Sousa et al. [6]	Cetin et al. [29]
Возраст кроликов	9-12 недель	16-20 недель	7 месяцев
Фракция укорочения левого желудочка — ФУ (%)	36,87 \pm 7,23	36,01 \pm 4,31	34,00
Фракция выброса — ФВ (%)	71,57 \pm 8,06	69,58 \pm 5,33	66,20
Ударный объем — УО (мл)	1,4 \pm 0,4	—	1,80
Сердечный выброс — СВ (л/мин)	0,4 \pm 0,3	—	0,584
Конечный диастолический размер левого желудочка — КДР (мм)	13,3 \pm 2,1	13,51 \pm 1,05	10,14
Конечный систолический размер левого желудочка — КСР (мм)	8,2 \pm 1,6	8,64 \pm 0,82	7,54
Конечный диастолический объем левого желудочка — КДО (мл)	2,52 \pm 0,42	—	2,80
Конечный систолический объем левого желудочка — КСО (мл)	1,26 \pm 0,46	—	1,00

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В рамках подготовки к выполнению эхокардиографии у кроликов рекомендуется проведение общей анестезии с использованием различных лекарственных препаратов; при наличии у животного крайне выраженной кардиотоксичности допускается проведение исследования без анестезии.

2. Эхокардиография у кроликов может выполняться в М-, В-, доплеровском режимах в широком диапазоне ультразвуковых частот (5-12 МГц).

3. У кроликов наиболее часто используются парастернальный продольный, парастернальный поперечный и апикальный эхокардиографические доступы с возможностью визуализации всех четырех камер сердца.

4. Из эхокардиографических параметров у кроликов наиболее часто оцениваются показатели

трансмитрального кровотока и сократительной функции левого желудочка.

Таким образом, эхокардиография — относительно доступный неинвазивный метод исследования состояния сердечно-сосудистой системы у кроликов в эксперименте. Метод может быть использован для анализа размеров миокарда, сократительной функции левого желудочка, оценки состояния клапанного аппарата сердца. В настоящее время экспериментально установлены нормальные значения эхокардиографических показателей у кроликов, что дополнительно повышает информативность метода. Качественное выполнение исследования требует особой подготовки, включающей тщательную анестезию животного, выбор используемых доступов и режимов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под общей редакцией А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
2. Giraldo A, Talavera López J, Brooks G, Fernández-Del-Palacio M.J. Transthoracic Echocardiographic Examination in the Rabbit Model. *J Vis Exp*. 2019;(148):10.3791/59457. doi:10.3791/59457.
3. Marano G, Formigari R, Grigioni M, Vergari A. Effects of isoflurane versus halothane on myocardial contractility in rabbits: assessment with transthoracic two-dimensional echocardiography. *Lab Anim*. 1997;31(2):144-150. doi:10.1258/002367797780600161.
4. Borkowski R, Karas A.Z. Sedation and anesthesia of pet rabbits. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1999;14(1):44-9. doi: 10.1016/S1096-2867(99)80026-7.
5. Casamian-Sorrosal D, Saunders R, Browne W, Elliot S, Fonfara S. Left ventricular radial colour and longitudinal pulsed-wave tissue Doppler echocardiography in 39 healthy domestic pet rabbits. *Res Vet Sci*. 2014;97(2):376-381. doi:10.1016/j.rvsc.2014.05.011.
6. Fontes-Sousa A.P, Moura C, Carneiro C.S., Teixeira-Pinto A, Areias J.C., Leite-Moreira A.F. Echocardiographic evaluation including tissue Doppler imaging in New Zealand white rabbits sedated with ketamine and midazolam. *Vet J*. 2009;181(3):326-331. doi:10.1016/j.jvt.2008.02.022.
7. Gan L.M., Wikström J., Brandt-Eliasson U., Wandt B. Amplitude and velocity of mitral annulus motion in rabbits. *Echocardiography*. 2004;21(4):313-7. doi: 10.1111/j.0742-2822.2004.03111.x.
8. Jiang C., Wang X., Dang S., Wang X., Deng Q., Hu J., Huang C.X. Chinese Medicine Shensong Yangxin Capsule () Ameliorates Myocardial Microcirculation Dysfunction in Rabbits with Chronic Myocardial Infarction. *Chin J Integr Med*. 2021;27(1):24-30. doi: 10.1007/s11655-018-2578-1.
9. Lafitte S, Laffort P, Rovai D, Alzieu P, Bonoron S, Besse P, Roudaut R. Assessment of Left Ventricular Area at Risk by Myocardial Contrast Two-Dimensional Echocardiography: An Evaluation of a New Animal Model. *Echocardiography*. 1998;15(6):563-574. doi: 10.1111/j.1540-8175.1998.tb00648.x.
10. Lenčová-Popelová O., Jirkovský E., Mazurová Y., Lenčo J., Adamcová M., Šimůnek T., Geršl V., Štěrba M. Molecular remodeling of left and right ventricular myocardium in chronic anthracycline cardiotoxicity and post-treatment follow up. *PLoS One*. 2014;9(5):e96055. doi: 10.1371/journal.pone.0096055.
11. Marini R.P, Li X, Harpster N.K., Dangler C. Cardiovascular pathology possibly associated with ketamine/xylazine anesthesia in Dutch belted rabbits. *Lab Anim Sci*. 1999;49(2):153-160.
12. Nachar W, Merlet N, Maafi F, Shi Y, Mihalache-Avram T, Mecteau M, Ferron M, Rhéaume E, Tardif J.C. Cardiac inflammation and diastolic dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220707. doi: 10.1371/journal.pone.0220707.
13. Ramos S.R., Píeles G., Hui W., Ishii R., Slorach C., Friedberg M.K. Comprehensive echocardiographic assessment of biventricular function in the rabbit, animal model in cardiovascular research: feasibility and normal values. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(3):367-375. doi:10.1007/s10554-017-1238-4.
14. Shah S.U., Xiong Y.Q., Abdelhady W., Iwaz J., Pak Y., Schuch R., Cassino C., Lehoux D., Bayer A.S. Effect of the Lysin Exebacase on Cardiac Vegetation Progression in a Rabbit Model of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis as

- Determined by Echocardiography. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(7):e00482-20. doi: 10.1128/AAC.00482-20.
15. Talavera J, Giraldo A, Fernández-Del-Palacio M.J., García-Nicolás O., Seva J., Brooks G., Moraleda J.M. An Upgrade on the Rabbit Model of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Shorter Protocol, Reduced Mortality, and Higher Incidence of Overt Dilated Cardiomyopathy. Biomed Res Int. 2015;2015:465342. doi: 10.1155/2015/465342.
 16. Tello de Meneses R., Mesa M.D., Gonzalez V. Echocardiographic assessment of cardiac function in the rabbit: a preliminary study. Ann Rech Vet. 1989;20(2):175-185.
 17. Vasilaki F, Tsitsimpikou C., Tsarouhas K., Germanakis I., Tzardi M., Kavvalakis M., Ozcagli E., Kouretas D., Tsatsakis A.M. Cardiotoxicity in rabbits after long-term nandrolone decanoate administration. Toxicol Lett. 2016;241:143-51. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.10.026.
 18. Fontes-Sousa A.P., Brás-Silva C., Moura C., Areias J.C., Leite-Moreira A.F. M-mode and Doppler echocardiographic reference values for male New Zealand white rabbits. Am J Vet Res. 2006;67(10):1725-1729. doi:10.2460/ajvr.67.10.1725.
 19. Stypmann J., Engelen M.A., Breithardt A.K., Milberg P., Rothenburger M., Breithardt O.A., Breithardt G., Eckardt L., Cordula P.N. Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the healthy rabbit: differences of cardiac function during awake and anaesthetized examination. Int J Cardiol. 2007;115(2):164-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.006.
 20. Tingting H., Guangzhong L., Yanxiang Z., Dongdong Y., Li S., Li W. Qiliqiangxin attenuates atrial structural remodeling in prolonged pacing-induced atrial fibrillation in rabbits. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2019;392(5):585-592. doi:10.1007/s00210-018-01611-0.
 21. Zafiroopoulos A., Tsarouhas K., Tsitsimpikou C., Fragkiadaki P., Germanakis I., Tzardi M., Maravgakis G., Goutzourelas N., Vasilaki F., Kouretas D., Hayes A., Tsatsakis A. Cardiotoxicity in rabbits after a low-level exposure to diazinon, propoxur, and chlorpyrifos. Hum Exp Toxicol. 2014;33(12):1241-52. doi: 10.1177/0960327114532384.
 22. Ichikawa Y, Zemljic-Harpf A.E., Zhang Z., McKirnan M.D., Manso A.M., Ross R.S., Hammond H.K., Patel H.N., Roth D.M. Modulation of caveolins, integrins and plasma membrane repair proteins in anthracycline-induced heart failure in rabbits. PLoS One. 2017;12(5):e0177660. doi:10.1371/journal.pone.0177660.
 23. Разина А.А., Фролова А.И., Сергеев М.А. Оптимизация метода общей анестезии на кроликах // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2010. Т. 5, № 1. С. 32-35.
 24. Особенности проведения анестезии у крыс при полостных операциях / А.В. Смирнова, Л.Д. Лагутина, И.Е. Трубицына, О.С. Васнев, О.Б. Янова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 5. С. 62-65.
 25. J. Orcutt C., L. Malakoff R. Cardiovascular Disease. Ferrets, Rabbits, and Rodents. 2020;250-257. doi:10.1016/B978-0-323-48435-0.00019-8.
 26. Vali R., Masouleh M.N., Rafie S.M. Effects of Minimum and Maximum Doses of Furosemide on Fractional Shortening Parameter in Echocardiography of the New Zealand White Rabbit. Pakistan Veterinary Journal. 2013;33(2):218-220.
 27. Доксорубицин-индуцированная застойная сердечная недостаточность и ее клеточная терапия в эксперименте / А.В. Кривенцов, Г.Г. Хубулава, В.Н. Александров, Л.И. Калужная // Сердечная Недостаточность. 2017. Т. 18, № 2. С. 152-160. doi: 10.18087/rhfj.2017.2.2309.
 28. Улучшение функции сердца у кроликов с хронической сердечной недостаточностью под действием метилина / И. М. Студнева, В. Л. Лакомкин, О. М. Веселова, А. В. Просвирнин, А. А. Абрамов, Е. П. Павлович, Р. О. Любимов, В. В. Грамович, О. Н. Выборов, О. И. Писаренко, В. И. Капелько // Кардиология. 2018. Т. 5, № 7. С. 66-76. doi: 10.18087/cardio.2018.7.10146.
 29. Cetin N., Cetin E., Eraslan G., Bilgili A. Chlorpyrifos induces cardiac dysfunction in rabbits. Res Vet Sci. 2007;82(3):405-408. doi:10.1016/j.rvsc.2006.08.002.
 30. Gürünlüoğlu K., Gül M., Koçbiyik A., Koç A., Üremiş N., Gürünlüoğlu S., Bağ H.G., Karaca Y., Taşçı A., Gül S., Üremiş M.M., Durmuş K., Demircan M. Investigation of the cardiotoxic effects of parenteral nutrition in rabbits. J Pediatr Surg. 2020;55(3):465-474. doi:10.1016/j.jpedsurg.2019.04.027.
 31. Hanton G., Eder V., Rochefort G., Bonnet P., Hyvelin J.M. Echocardiography, a non-invasive method for the assessment of cardiac function and morphology in preclinical drug toxicology and safety pharmacology. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(6):681-696. doi:10.1517/17425255.4.6.681.
 32. Yang C.-C., Lin S.-L., Chan I.-P. Contrast echocardiography for detecting bidirectional shunting in a rabbit with an atrial septal defect. Journal of Exotic Pet Medicine. 2020;34:53-56.
 33. Šimůnek T., Klímtová I., Kaplanová J., Mazurová Y., Adamcová M., Sterba M., Hrdina R., Gersl V. Rabbit model for in vivo study of anthracycline-induced heart failure and for the evaluation of protective agents. Eur J Heart Fail. 2004;6(4):377-87. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.05.003.
 34. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. 2012. № 4s4. С. 1-27. doi: 10.15829/1560-4071-2012-4s4-1-27.

Сведения об авторах:

Н.В.Измозерова — доктор медицинских наук
 О. С. Чаркин — студент
 Е. В. Маркова — студент
 В. М. Бахтин — аспирант
 Е. В. Козулина — кандидат медицинских наук
 Ж. В. Шутова — региональный медицинский советник
 Н. А. Ярощук — кандидат медицинских наук

Information about the authors

Nadezhda V. Izmozherova — Doctor of Medicine
 Oleg S. Charkin — student
 Evgenija V. Markova — student
 Viktor M. Bakhtin — graduate student
 Elena V. Kozulina — Candidate of Medical Sciences
 Zhanna V. Shutova — regional medical advisor
 Natalija A. Yaroschuk — Candidate of Medical Sciences

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

Статья поступила в редакцию 21.09.2021; одобрена после рецензирования 22.11.2021;
 принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 21.09.2021; approved after reviewing 22.11.2021;
 accepted for publication 27.12.2021.

Главный редактор — О.П. Ковтун
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.
Территория распространения — Российская Федерация

Подписано в печать: 15.03.2022. Дата выхода: 18.03.2022.
Формат 60×84 1/8. Усл. печ. л. 12,25.
Тираж 100 экз. Заказ № 1203. Свободная цена.
Адрес издателя, редакции «Уральского медицинского журнала»
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
Изготовлено ООО «ИИЦ «Знак качества»: 620072, г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13.

