NOZ(71) 2022

ρτψ υιο πλκ

φηγ φδσ φηγ



МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

















№ 2 (71) 2022

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-82488 от 10 декабря 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

8

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, 10/1 E-mail: rector@pimunn.ru

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — Н.А. Яркова Литературный редактор — О.В. Хлющева Корректор — Н.Ф. Мартынова Художественный редактор, дизайнер, администратор сайта — О.А. Салмина Переводчик — Е.А. Захарова

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603104, Нижний Новгород, ул. Медицинская, 5

Приволжский исследовательский медицинский университет Телефон: +7 (831) 422-13-70 E-mail: medalmanac@pimunn.ru Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.

Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

ISSN печатной версии: 1997-7689 ISSN online-версии: 2499-9954

Подписной индекс – 33091 в Объединенном каталоге «Пресса России». Т. 1. «Газеты и журналы»

Отпечатано в издательстве Приволжского исследовательского медицинского университета. Полиграфический участок 603104, Н. Новгород, ул. Медицинская, 5 Телефон 8 (831) 465-42-23, 465-47-02 www.kupi-medbook.ru

Выходит раз в три месяца **Цена свободная**



Заказ № 20 Дата выхода в свет 30.06.2022 Усл. печ. л. 14,88. Тираж 370 экз. Рецензируемый медицинский научно-практический журнал



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карякин Николай Николаевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зам. главного редактора

Благонравова Анна Сергеевна — д.м.н., проректор по научной работе, зав. кафедрой клинической и лабораторной диагностики, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Члены редколлегии

Антипенко Е.А., д. м. н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Баврина А.П., к. б. н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Боровкова Л.В., д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Гажва С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заслуженный работник высшей школы РФ, президент Нижегородской ассоциации стоматологов, член совета СТАР, член совета «Общество врачей России»

Гречканев Г.О., д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Григорьева Н.Ю., д.м. н., профессор, зав. кафедрой клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н.Новгород)

Дурново Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Жукова О.В., д.х.н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России **Изуткин Д.А.,** д.ф.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России **Ковалишена О.В.,** д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Макарова Е.В., д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Паршиков В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Стронгин Л.Г., а.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Успенская О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Хрулев А.Е., к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анисимов А.Ю., д. м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

Арутюнов Г.П., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГБУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова (Москва)

Байриков И.М., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой и клиникой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара)

Беленков Ю. Н., д. м. н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

Брико Н.И., д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

Денисов И.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Загайнов В. Е., д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Н. Новгород)

Иллариошкин С.Н., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ишмухаметов А.А., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Клеменова И.А., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Котельников Г.П., д.м.н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова СамГМУ (Самара)

Курцер М.А., д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Маджидова Е.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

Найговзина Н.Б., д. м. н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)

Разумовский А.Ю., д. м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Розинов В.М., д.м.н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научноисследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Сергиенко В.И., д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физикохимической медицины (Москва)

Солонинина А.В., д. ф. н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Трошина Е.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НМИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

Фомин И.В., д. м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Хелминская Н.М., д.м.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии стоматологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Хлынова О.В., д. м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь) **Шахов Б.Е.**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Минздовае России (Н. Новгород)

Шкарин В.В., д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

№ 2 (71) 2022

The publication is registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media Mass Media Registration Certificate PI No. FS 77-82488 dated December 10, 2021

FOUNDER AND PUBLISHER

883

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Minin and Pozharsky square, 10/1 Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation E-mail: rector@pimunn.ru

EDITORIAL STAFF

Head Editorial N.A. Yarkova Literary Editor O.V. Khlyusheva Corrector N.F. Martynova Artistic editor, designer, website administrator O.A. Salmina Translator E.A. Zakharova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

st. Medical, house 5 Nizhny Novgorod, 603104, Russian Federation

Phone: +7 (831) 422-13-70 E-mail: medalmanac@pimunn.ru Website: www.medalmanac.ru

All rights reserved.

Any reproduction of published materials without the written consent of the publisher is not allowed.

Reproducing any part of this material a reference to the Journal is obligatory

ISSN (print) 1997-7689 ISSN (online version) 2499-9954

Subscription index of the publication in the catalog "Press of Russia" 33091

Printed at Privolzhsky Research Medical University Printing House N. Novgorod, st. Medical, house 5 Phone 8 (831) 465-42-23, 465-47-02 Publication is once every 3 months No fixed price



Order No. 20 Publication date: 30.06.2022 Conv. printer's sheets is 14.88 Printing is 370 copies. Reviewed scientific-practical medical journal



EDITOR-IN-CHIEF

Karyakin Nikolay N., MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

ADVISORY BOARD

Deputy Chief Editor

Blagonravova Anna S., MD, Vice-Rector for Scientific Work, Head of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Advisory Roard

Antipenko E.A., MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University

Bavrina A.P., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Borovkova L.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University **Gazhva S.I.,** MD, DSc, Professor, Head of the Department, Privolzhsky Research Medical University

Grechkanev G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University

Grigoryeva N.Yu., MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod **Durnovo E.A.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University

Zhukova O.V., D. Chem., Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Privolzhsky Research Medical University Izutkin D.A., Doctor of Philological Sciences, Professor of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University

Kovalishena O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

 $\textbf{Zhukova~0.V.}, \textbf{D.} \ Chem., \textbf{Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Privolzhsky Research Medical University Andrew Medical University$

Makarova E.V., MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University **Parshikov V.V.,** MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University

Strongin L.G., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Uspenskaya O.A., MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University Khrulev A.E., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University

EDITORIAL BOARD

Anisimov A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA — Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)

Arutyunov G.P., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

Bayrikov I.M., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department and Clinic of Maxilofacial Surgery and Dentistry FSBEI HE SamSMU Ministry of Health of Russia (Samara)

Belenkov Yu.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Briko N.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Denisov I.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGMU named I.M. Sechenov (Moscow)

Zagainov V.E., MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Illarioshkin S.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology (Moscow)

Ishmukhametov A.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Klemenova I.A., MD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Kotelnikov G.P., MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)

Kurtser M.A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

Madzhidova Y.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)

Naygovzina N.B., MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGMSU named after A.I. Evdokimov (Moscow)

Razumovsky A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

Rozinov V.M., MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)

Serginda V.I. MD, DSc, Professor, Academician of the Bussian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of

Sergienko V.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)

Soloninina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)

Troshina E.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the
Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head
of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Helminskaya N.M., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Faculty of Dentistry, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova (Moscow)

Hlynova O.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)

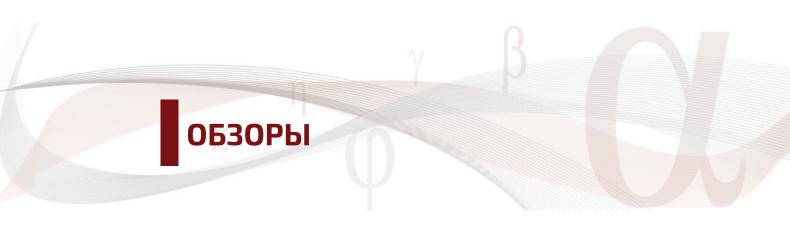
Shakhov B.E., MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Shakin VV. MD, DSc, Corresponding Member of the Pussian Academy of Sciences, Professor of the Department of Enidemiology.

Shkarin V.V., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Обзоры	Reviews
Картирование функционально значимых зон головного мозга с применением метода транскраниальной магнитной стимуляции (обзор)	Functional brain mapping of significant areas of the brain using transcranial magnetic stimulation method (review)
Система здравоохранения Нижегородской губернии в ежегодных отчетах начальника губернии в 70-х годах XIX в13	The healthcare system of the Nizhny Novgorod province in the annual reports of the governor of the province in the 70s of the XIX century13
Ю.Е. Мартынова, А.С. Тюрин	Yu.E. Martynova, A.S. Tyurin
Опыт применения Полиоксидония в гинекологической практике (обзор)21	Experience in the use of Polyoxidonium in gynecological practice (review)21
Г.О. Гречканев, Н.Н. Никишов, А.С. Коротков	G.O. Grechkanev, N.N. Nikishov, A.S. Korotkov
Оригинальные исследования	Original Research
Взаимосвязь вегетативных и нервно-психических расстройств при болезни Паркинсона	The relationship of autonomic and neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease34
Ю.В. Каракулова, Е.А. Гольченко, Т.В. Яковлева	Y.V. Karakulova, E.A. Gol`chenko, T.V. Yakovleva
Особенности церебральной гемодинамики у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа40	Particularities of cerebral hemodynamics in patients receiving renal replacement therapy using programmed hemodialysis40
А.Е. Хрулев, Н.А. Шиянова, Е.В. Жирнова, Н.Ю. Линева, Н.А. Лобанова	A.E. Khrulev, N.A. Shiyanova, E.V. Zhirnova, N.Yu. Lineva, N.A. Lobanova
Характеристика биохимических показателей крови в острый период COVID-19 в зависимости от тяжести состояния больных	Characteristics of biochemical blood parameters in the acute period of COVID-19, depending on the severity of the patients' condition
Современные методы диагностики и лечения	Modern methods diagnosis and treatment
Создание цифрового шаблона как этап реализации персонифицированного подхода в реконструктивной хирургии альвеолярного гребня челюстей	Development of a digital template as a stage in the implementation of a personalized approach in reconstructive surgery of the alveolar ridge of the jaws55
Е.А. Дурново, А.И. Корсакова, Н.Е. Хомутинникова	E.A. Durnovo, A.I. Korsakova, N.E. Khomutinnikova
Профилактика посткоитального цистита у женщин 63 Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин, С.Ю. Зубова	Prevention of postcoital cystitis in women

Социальные проблемы здоровья	Social health issues
Программа скрининга колоректального рака в Ярославской области: оценка косвенных затрат72	Colorectal cancer screening program in Yaroslavl region: assessment of indirect costs72
А.В. Ухарский, П.В. Нестеров, Н.В. Кислов	A.V. Ukharskiy, P.V. Nesterov, N.V. Kislov
Некоторые исторические аспекты экспертизы и социальной защиты инвалидов с ВИЧ-инфекцией- СПИД 18 лет и старше в Российской Федерации	Some historical aspects of the examination and social protection of disabled people with HIV infection-AIDS 18 years and older in the Russian Federation85
Е.М. Углева, Т.Ю. Ямщикова	E.M. Ugleva, T.Yu. lamshchikova
Случай из практики	Case from practice
Случай тромбоза механического протеза аортального клапана под «маской» острого коронарного синдрома91	A case of thrombosis of mechanical valve prosthesis in the aortic position with the «mask» of acute coronary syndrome91
А.О. Рубаненко, Ю.В. Щукин, Е.Н. Ямщикова, В.А. Дьячков, О.В. Терешина, М.В. Пискунов	A.O. Rubanenko, Y.V. Shchukin, E.N. Yamshikova, V.A. Diachkov, O.V. Tereshina, M.V. Piskunov
Междисциплинарная интеграция при лечении пациента с краниофациальной травмой96 Н.Е. Хомутинникова, Е.А. Дурново, Ю.В. Высельцева, И.А. Медяник	Interdisciplinary integration in the treatment of a patient with craniofacial injury96 N.E. Khomutinnikova E.A. Durnovo, Yu.V. Vyseltseva, I.A. Medianik
В помощь практическому врачу	Helping the practitioner
Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы под контролем ультразвукового сканирования: ее использование и значение в клинической практике	Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland under ultrasound guidance: its application and significance in clinical practice103
А.А. Малов, Н.А. Яркова, С.В. Акуленко, Е.П. Улитина	A.A. Malov, N.A. Yarkova , S.V. Akulenko , E.P. Ulitina
Предоперационная подготовка и постоперативное ведение пациентов с аденомами гипофиза115 Ю.У. Шарипова, Т.С. Йылмаз, Ф.В. Валеева	Preoperative preparation and postoperative management of patients with pituitary adenomas
Особенности выбора минимально-инвазивного лечения пятнистой формы флюороза зубов121	Clinical case of minimally invasive treatment of dental fluorosis121
С.С. Набережнова, Н.В. Тиунова	S.S. Naberezhnova, N.V. Tiunova
Знаменательные даты	
ПАМЯТИ БОРИСА НИКОЛАЕВИЧА АНФИМОВА125	
И.Г. Стельникова, Е.А. Чижова	



КАРТИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ (ОБЗОР)

УДК 616.831-073.75:615.847 3.1.24— неврология Поступила 18.04.2022

Т. М. Прыгунова, В. Ю. Борисов, О. В. Баландина, У. А. Насонова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — метод неинвазивной стимуляции головного мозга, основанный на законе электромагнитной индукции. Мы провели анализ литературных данных с 1994 г., изучив основы метода и особенности его применения в практической медицине согласно научно-практическим статьям, обзорам в международных базах данных (Scopus, Web of science, Medline). Установили, что в течение последних десяти лет особое внимание уделяется возможностям картирования различных функционально значимых зон головного мозга. В настоящее время неинвазивное картирование различных корковых представительств — одно из перспективных направлений развития ТМС, что чрезвычайно важно для понимания функциональной организации мозга человека. Данные, полученные с помощью ТМС, хорошо коррелируют с картами функциональных зон головного мозга, созданными при интраоперационном картировании. Метод является безопасным при соблюдении основных рекомендаций по безопасности. Однако недостаточность данных по картированию речевых зон у детей требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция; картирование речи; преодоперационное картирование.

FUNCTIONAL BRAIN MAPPING OF SIGNIFICANT AREAS OF THE BRAIN USING TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION METHOD (REVIEW)

T. M. Prygunova, V. Y. Borisov, O. V. Balandina, U. A. Nasonova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a method of non-invasive brain stimulation based on the law of electromagnetic induction. We have analyzed literature data obtained since 1994, having studied the basics of the method and the features of its application in practical medicine according to scientific and practical articles, reviews in international databases (Scopus, WOS, Medline). It has been established that over the past ten years, special attention has been paid to the possibilities of functional brain mapping of significant areas of the brain. At present, non-invasive mapping of various cortical representations is one of the promising directions in the development of TMS, being extremely important for understanding the functional organization of the human brain. The data obtained using TMS correlate well with the maps of the functional areas of the brain created during intraoperative mapping. The method is safe when basic safety guidelines are followed. However, the lack of data on the mapping of speech zones in children requires further research.

Key words: transcranial magnetic stimulation; speech mapping; preoperative mapping.

ВВЕДЕНИЕ

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) метод неинвазивной стимуляции головного мозга, основанный на законе электромагнитной индукции. При ТМС импульс тока, текущего по катушке, приводит к возникновению переменного магнитного поля высокой напряженности, которое безболезненно проникает сквозь мягкие ткани головы, кости черепа и твердую мозговую оболочку и вызывает генерацию электрического тока в веществе головного мозга. Такая стимуляция приводит к изменению мембранного потенциала нейронов.

ТМС можно применять одиночными импульсами, парными импульсами или ритмически повторяющимися импульсами [1, 2].

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) используется в клинической практике. Она может вызывать кратковременные изменения активности участков коры (непосредственно в области стимуляции или на отдалении) и долговременные эффекты, сходные с долговременной потенциацией и депрессией, действуя на механизмы синаптической пластичности [3]. Частота стимуляции определяет ее модулирующий эффект. Показано, что высокочастотная рТМС обладает стимулирующим действием и усиливает возбудимость стимулируемой области, низкочастотная — обладает ингибирующим действием [4, 5]. Этот эффект лежит в основе применения рТМС для лечения и реабилитации пациентов с различными заболеваниями нервной системы [6-10].

ПРЕДПОСЫЛКИ ПРИМЕНЕНИЯ ТМС В КАРТИРОВАНИИ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА

При проведении хирургических вмешательств вблизи речевых и моторных зон необходимо их картирование с целью минимизировать оперативные риски и прогнозировать исход. В связи с опасностью нарушения кортикальных функций обычно применяют интраоперационное функциональное картирование с помощью прямой кортикальной стимуляции. При необходимости провести хирургические манипуляции вблизи областей, связанных с двигательной или речевой деятельностью, выполняются операции с пробуждением пациента. Данный метод служит «золотым стандартом» инвазивного картирования функционально значимых зон головного мозга [11].

Картирование различных корковых представительств с помощью ТМС — перспективный неинвазивный метод, играющий важную роль в понимании функциональной организации мозга и помогающий при прогнозировании рисков необходимого оперативного вмешательства [12-15]. Предъявление фокального магнитного импульса позволяет достаточно точно определить границы расположения функциональных мозговых структур, таких как корковое представительство скелетных мышц, центров речи, зрительного анализатора, а также центров памяти, когнитивных функций и др. Одиночные импульсы навигационной ТМС используют для картирования моторной зоны коры, а с помощью ритмической ТМС выявляют зоны коры, ответственные за речь.

Для точного картирования функционально значимых зон мозга в связи с индивидуальными особенностями его макроанатомии и невозможностью точного повторного позиционирования койла при стимуляции успешно применяют системы навигации — они позволяют наносить стимул целенаправленно и локально с учетом индивидуальной анатомии, с опорой на данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) конкретного пациента [16].

Так, например, «золотым стандартом» для предоперационного определения латерализации языка является тест Вада. В качестве альтернативных методов предоперационного функционального картирования предложены функциональная магнитнорезонансная томография (фМРТ) и магнитоэнцефалография (МЭГ). Первоначальные исследования возможностей картирования речи с использованием ТМС были направлены на локализацию языковых областей коры головного мозга, вызывая остановку речи короткими последовательностями повторяющихся импульсов, подаваемых с высокой частотой. Однако до использования навигационных систем их анатомическая точность оставалась сомнительной [17].

ОСОБЕННОСТИ МЕТОДА

При проведении ТМС магнитные стимулы способны создавать «виртуальное поражение» определенного участка коры головного мозга, что может помочь в объективизации риска и пользы при проведении оперативного вмешательства [18]. Рядом авторов было показано, что картирование моторного представительства так же точно, как и интраоперационное картирование, и более точно, чем фМРТ [19].

В процессе стимуляции двигательной зоны коры головного мозга возникает моторный потенциал, который может быть зарегистрирован с помощью электромиографии в мышцах, соответствующих области коркового представительства. Величина напряженности магнитного поля, при которой регистрируется моторный потенциал, индивидуальна и называется порогом моторного ответа. Картирование проводят интенсивностью стимулов, составляющих 100-120% от найденного порога моторного ответа. Катушку перемещают с подачей стимулов в потенциально значимые области головного мозга с шагом 5-10 мм. Навигационная система позволяет точно позициони-

ровать койл и регистрировать зоны стимуляции на заранее загруженных МРТ-изображениях пациента, тем самым выстраивая карту.

При картировании речевых зон также наблюдается высокая корреляция результатов метода ТМС и интраоперационной электростимуляции. При магнитном воздействии на речевые корковые зоны головного мозга можно вызвать остановку речи или парафазии, что применяется для определения разных речевых областей. Данный метод является качественным и трудоемким, так как квалифицированному специалисту необходимо проанализировать длинный видеофайл сеанса картирования [18].

Картирование речевой зоны коры проводят с помощью катушки в форме восьмерки. Пациенту предлагается выполнение языковой задачи. Обычно ставят задачу по именованию объектов: пациент должен называть объекты, представляемые в виде картинок каждые 2-3 с на мониторе, расположенном перед ним. Перед картированием речи исследуемому обязательно показывают изображения и отбрасывают те, которые он называет неверно.

Согласно разным литературным данным, стимуляцию выполняют на разных частотах (от 5 до 10 Гц) в виде коротких последовательностей общей продолжительностью 1-2 с. Подачу магнитного импульса обычно проводят в диапазоне 0-300 мс после представления каждого изображения. Весь сеанс обследования обязательно записывают на видео для последующего анализа. Регистрируются возможные ошибки: дизартрия (невнятность или запинки при ответе), задержка ответа, остановка речи, фонологическая ошибка (правильное слово, но по крайней мере с одним неправильным слогом или фонемой) или семантическая ошибка (ошибочное слово). Места стимуляции, вызывающие эти ошибки, затем распределяют по анатомическому расположению [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТМС В КАРТИРОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА

В современной литературе описано несколько клинических исследований с применением ТМС для предоперационного картирования речи. При обследовании 27-35 пациентов с левосторонними перисильвиальными поражениями было обнаружено, что предоперационное картирование с использованием ТМС в сравнении с фМРТ является более чувствительным, но менее специфичным, чем интраоперационное картирование [21, 22].

E. Phiroz и соавт. сравнили результаты картирования речи с помощью ТМС, МЭГ и интраоперационной прямой кортикальной стимуляции у 12 пациентов. Языковые карты, полученные с помощью каждого метода, были записаны и сопоставлены. За эталон

брали прямое интраоперационное картирование. Чувствительность ТМС составила 90%, специфичность — 98%, положительное прогностическое значение — 69%, а отрицательное — 99%. Карты языковых функций, созданные с помощью ТМС, хорошо коррелируют с картами, получаемыми при интраоперационном картировании. МЭГ в данном исследовании не имел достаточного уровня корреляции с интраоперационным картированием. Тем не менее и этот метод в некоторых случаях предоставляет полезную дополнительную информацию [23].

Речевое картирование с применением ТМС исследователи преимущественно выполняли в контексте хирургии опухолей головного мозга у большой группы пациентов с различными типами левосторонних перисильвиальных поражений, включая опухоли и внутричерепные артериовенозные мальформации [18, 21-26]. В одной из публикаций отмечены многообещающие результаты с меньшим речевым дефицитом при более полной резекции с помощью предоперационного языкового картирования навигационной ТМС у пациентов с опухолью головного мозга [25]. Данный метод позволяет провести картирование в бодрствовании, оценить расположение речевых зон, что показано пациентам с планируемым оперативным вмешательством вблизи функционально значимых областей головного мозга, и прогнозировать последствия оперативного вмешательства. Вместе с тем крупного исследования, позволяющего определить ценность метода ТМС в картировании функционально значимых зон в контексте хирургии эпилепсии, не проводили [27]. Кроме того, имеется недостаточное количество данных по картированию речи у детей [27].

Картирование функционально значимых зон головного мозга сопряжено с рядом особенностей метода, которые способны влиять на точность составленной карты. Для картирования моторной коры конечностей метод ТМС менее релевантен для предоставления функциональной информации о более глубоких структурах, особенно о нервных путях, расположенных в подкорковом белом веществе. Это же служит основным ограничением речевого картирования.

Ключевую роль в формировании речи играет взаимодействие сложных корково-подкорковых сетей, в частности формирование дугообразного пучка между нижней лобной извилиной (область Брока) и задневерхней височной извилиной (область Вернике). Следовательно, одной из перспектив совершенствования метода будет определение взаимосвязи между полушариями и латерализацией языка. Технической проблемой может быть задержка между началом стимула ТМС и представлением изображения, которая обычно составляет около 300 мс. Одно из исследований показало, что одновременная сти-

муляция и представление изображения (без задержки) способны повысить точность результатов предоперационного картирования [28].

В настоящее время активно исследуются возможности и точность картирования функциональных зон методом ТМС с вариантом частичной автоматизации анализа полученных данных. L. Seynaeve et al. проводили картирование речевых зон трем пациентам с применением дополнительных автоматизированных методов распознавания речи и шумоподавлением от катушки. Также выполняли интраоперационный мониторинг речевых функций. Были созданы карты речевых зон, которые соответствовали анатомическим знаниям. При оперативном вмешательстве все значимые зоны (соответствующие результатам инвазивного и неинвазивного обследования) были сохранены у двух пациентов, что не привело к нарушению речевой функции. У одного пациента выполнена резекция корковой области, которая была картирована с помощью ТМС, но оказалась негативной при корковой стимуляции, что привело к серьезному, но временному нарушению речи в виде персевераций, нарушения чтения, повторения и частично понимания речи, что практически купировалось к третьему месяцу наблюдения. Авторы сделали вывод об эффективности картирования функционально значимых корковых областей с использованием ТМС, а также оценили вариант применения дополнительных методов для улучшения возможностей картирования [29].

БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТОДА

Метод ТМС активно развивается и находит все более широкое применение в клинической практике и в научной сфере, что требует изучения его безопасности и переносимости [30].

Вопросы безопасности ТМС важны как в отношении действия физических факторов на ткани и имплантированные устройства в области стимуляции, так и в отношении возникновения нежелательных эффектов (НЭ), связанных с биологическими воздействиями электромагнитного поля [31]. При соблюдении рекомендаций по безопасности стимуляции выраженные нежелательные эффекты наблюдаются крайне редко.

При проведении рТМС в качестве нежелательных эффектов, связанных с процедурой, могут возникнуть эпилептические приступы, синкопальные состояния, болевые ощущения или неприятные ощущения неболевого характера, временные изменения слуха, транзиторные изменения когнитивного и психического статуса [32-34].

Наиболее опасным из перечисленных НЭ является развитие эпилептического приступа. Однако его риск крайне низок, менее 0,003% от общего числа процедур рТМС (менее 0,1% пациентов) [31].

Риск развития эпилептических приступов можно минимизировать путем строгого соблюдения безопасности параметров стимуляции и тщательного обследования пациента или здорового испытуемого для выявления факторов риска [32]. В литературе практически за 40 лет применения метода (1980-2017 гг.) возникновение эпилептических приступов при проведении рТМС описано в 30 случаях [35-37]. При выполнении высокочастотной рТМС описано 20 из 30 приступов. Приступы в основном встречались при использовании агрессивных протоколов высокочастотной рТМС с превышением рекомендованных в настоящее время значений интенсивности и продолжительности серии, а также среди пациентов с дополнительными факторами риска. После введения рекомендаций по безопасности ТМС в 1988 г. нежелательные эффекты стали регистрироваться значительно реже [38, 39].

Длительное время считалось, что низкочастотная ТМС не сопряжена с риском эпилептических приступов и даже имеет противосудорожный эффект. До 2016 г. включительно описано 3 случая приступов при выполнении низкочастотной рТМС, при этом 2 из них зарегистрированы у пациентов с органическим поражением головного мозга и эпилептиформной активностью при проведении электроэнцефалографии перед процедурой. Таким образом, по данным некоторых авторов, низкочастотная ритмическая ТМС (менее 1 Гц) может вызывать судорожные припадки менее чем в 1% случаев [37, 40].

В литературных источниках есть описание 6 случаев развития эпилептических приступов при проведении диагностической ТМС одиночными стимулами. У троих пациентов в анамнезе был обширный полушарный инсульт [39], двое больных имели как минимум 2 фактора риска: пациент с рассеянным склерозом получал терапию оланзапином, второй получал хлорпромазин и препараты лития для лечения депрессии и дополнительно имел отягощенный семейный анамнез по эпилепсии. У одного пациента с анапластической астроцитомой и симптоматической эпилепсией приступ развился при предоперационном навигационном ТМС-картировании [36]. При проведении ТМС в исследовательских целях у здоровых добровольцев описано возникновение эпилептических приступов у 8 обследуемых. В 5 случаях причиной стало применение агрессивных протоколов стимуляции в рамках эксперимента. У 2 пациентов выявлены факторы риска: один из них принимал флуоксетин для купирования повышенной тревоги, однако был включен в исследование в качестве здорового добровольца, второму применялся нестандартный протокол стимуляции тета-вспышками после длительного авиаперелета со сменой часовых поясов. Еще один приступ описан при использовании экспериментального протокола стимуляции интрапариетальной борозды в сочетании с визуальной стимуляцией. Таким образом, при соблюдении действующих протоколов безопасности после 1998 г. ни одного случая развития эпилептического приступа во время проведения ТМС у здоровых лиц без факторов риска в литературе описано не было.

По данным российских авторов, в течение 5 лет выполнено картирование моторной зоны головного мозга у 114 пациентов с опухолями, и приступов не было отмечено ни у одного больного, даже с эпилептическим синдромом в анамнезе. Из 101 пациента у 90,4% не было жалоб во время исследования. У 11 (9,6%) отмечены неприятные ощущения, из них 8 человек (72,3%) пожаловались на легкую головную боль (1—3 балла по визуально-аналоговой шкале). Таким образом, при анализе полученных результатов авторы показали, что риск осложнений во время навигационной ТМС у больных с опухолями головного мозга крайне низок [41].

Картирование речи с помощью ритмической стимуляции может вызывать больше нежелательных эффектов в сравнении с моторным картированием одиночными стимулами, однако в литературе не описано появление приступов у пациентов с опухолями головного мозга при проведении исследования. Отмечены только легкий дискомфорт и боль в месте стимуляции [42].

Изученные литературные данные свидетельствуют о безопасности как диагностической ТМС, так и лечебной рТМС. При назначении ТМС необходимо учитывать противопоказания, представленные в рекомендациях по безопасности 2009 г. Для профилактики эпилептических приступов при проведении ТМС важно использовать протоколы стимуляции с доказанной безопасностью и прицельно выявлять факторы риска у пациента. В США разработан и одобрен FDA протокол навигационной ТМС для предоперационного картирования с низкочастотной стимуляцией, который рекомендует исключать пациентов с неконтролируемыми или плохо контролируемыми медикаментозно эпилептическими приступами (с частотой более 1 раза в неделю) для минимизации риска его провокации во время исследования. Однако ряд авторов из Германии данных критериев не придерживаются [42]. В настоящее время абсолютным противопоказанием для ТМС является наличие в организме металлических предметов (кохлеарные импланты или ферромагнитные клипсы) вблизи магнитной катушки [32]. В зарубежной литературе существуют статьи и руководства, посвященные безопасности ТМС, однако крайне мало источников, описывающих безопасность использования навигационной ТМС у пациентов с опухолями головного мозга, которые довольно часто имеют неврологические нарушения, в том числе эпилептический синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время предоперационное картирование функционально значимых зон головного мозга методом ТМС служит важной составляющей оптимизации хирургического планирования, консультирования пациентов и выполнения операций по удалению опухоли головного мозга. Опубликованные данные подтверждают мнение о том, что этот метод может снизить риск послеоперационного двигательного и речевого дефицита, связанного с повреждением коры головного мозга. Это гарантирует систематическое применение этого быстрого неинвазивного метода в клинической практике. Метод безопасен и высокоточен, что позволяет активно применять его в практике.

Недостаточность данных об эффективности речевого картирования, потребность в оптимизации выбора протокола картирования, отсутствие данных о применении метода для картирования речевых зон у детей с различными заболеваниями требует дальнейших исследований.

Финансирование исследования. Публикация выполнена в рамках программы «Приоритет 2030».

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю., Евдокимов К.М., Забирова А.Х., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Ульяновский медико-биологический журнал 2019; 1: 26–37, https://doi.org/10.34014/2227–1848–2019–1–26–37. Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu., Evdokimov K.M., Zabirova A.Kh., Suponeva N.A., Piradov M.A. Safety and tolerability of different protocols of high-frequency rhythmic transcranial magnetic stimulation. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal* 2019; 1: 26–37, https://doi.org/10.34014/2227–1848–2019–1–26–37.
- **2.** Finisguerra A., Borgatti R., Urgesi C. Non-invasive brain stimulation for the rehabilitation of children and adolescents with neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Front Psychol* 2019; 10: 135, https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00135.
- **3.** Tang A., Thickbroom G., Rodger J. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the brain: mechanisms from animal and experimental models. *Neuroscientist* 2015; 23(1): 82–94, https://doi.org/10.1177/1073858415618897.
- **4.** Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Di Lazzaro V., Ferreri F., Fitzgerald P.B., George M.S., Hallett M., Lefaucheur J.P., Langguth B., Matsumoto H., Miniussi C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W., Rossi S., Rothwell J.C., Siebner H.R., Ugawa Y., Walsh V., Ziemann U. Noninvasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; 126(6): 1071–1107, https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001.

- 5. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Коржова Ю.Е., Супонева Н.А., Черникова Л.А., Пирадов М.А. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 115(12): 7–18, https://doi.org/10.17116/jnevro20151151127-18. Chervyakov A.V., Poydasheva A.G., Korzhova J.E., Suponeva N.A., Chernikova L.A., Piradov M.A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova 2015; 115(12): 7-18, https://doi.org/10.17116/jnevro20151151127-18.
- 6. Lefaucheur J.-P., Andre-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., Cantello R.M., Cincotta M., de Carvalho M., De Ridder D., Devanne H., Di Lazzaro V., Filipovic S.R., Hummel F.C., Jaaskelainen S.K., Kimiskidis V.K., Koch G., Langguth B., Nyffeler T., Oliviero A., Padberg F., Poulet E., Rossi S., Rossini P.M., Rothwell J.C., Schonfeldt-Lecuona C., Siebner H.R., Slotema C.W., Stagg C.J., Valls-Sole J., Ziemann U., Paulus W., Garcia-Larrea L. Evidencebased guidelines on the thera-peutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 2014; 125(11): 2150-2206, https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- 7. Wang J., Zhou Y., Gan H., Pang J., Li H., Wang J., Li C. Efficacy towards negative symptoms and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for patients with schizophrenia: a systematic review. Shanghai Arch Psychiatry 2017; 29(2): 61–76.
- 8. Soleimani R., Jalali M.M., Hasandokht T. Therapeutic impact of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on tinnitus: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273(7): 1663-1675, https://doi.org/10.1007/s00405-015-3642-5.
- 9. Malone L.A., Sun L.R. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of pediatric neurological disorders. Curr Treat Options Neurol 2019; 21(11): 58, https://doi.org/10.1007/s11940-019-0600-3.
- 10. McClintock S.M., Reti I.M., Carpenter L.L., McDonald W.M., Dubin M., Taylor S.F., Cook I.A., O'Reardon J., Husain M.M., Wall C., Krystal A.D., Sampson S.M., Morales O., Nelson B.G., Latoussakis V., George M.S., Lisanby S.H.; National Network of Depression Centers rTMS Task Group; American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. J Clin Psychiatry 2018; 79(1): 16cs10905, https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905.
- 11. Krieg S.M., Sabih J., Bulubasova L., Obermueller T., Negwer C., Janssen I., Shiban E., Meyer B., Ringel F. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. Neuro Oncol 2014; 16(9): 1274–1282, https://doi.org/10.1093/neuonc/nou007.
- 12. Forster M.-T., Senft C., Hattingen E., Lorei M., Seifert V., Szelényi A. Motor cortex evaluation by nTMS after surgery of central region tumors: a feasibility study. Acta Neurochir (Wien) 2012; 154(8): 1351-1359, https://doi.org/10.1007/s00701-012-1403-4.
- 13. Frey D., Schilt S., Strack V., Zdunczyk A., Rösler J., Niraula B., Vajkoczy P., Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor. Neuro Oncol 2014; 16(10): 1365-1372, https://doi. org/10.1093/neuonc/nou110.
- 14. Krieg S.M., Shiban E., Buchmann N., Meyer B., Ringel F. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. Clin Neurophysiol 2013; 124(3): 522-527, https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.08.011.

- 15. Ottenhausen M., Krieg S.M., Meyer D., Ringel F. Functional preoperative and intraoperative mapping and monitoring: increasing safety and efficacy in glioma surgery. Neurosurg Focus 2015; 38(1): E3, https://doi.org/10.3171/2014.10.F0CUS14611.
- 16. Червяков А.В., Пирадов М.А., Назарова М.А., Савицкая Н.Г., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н. Картирование моторного представительства m. abductor pollicis brevis у здоровых добровольцев с применением навигационной транскраниальной магнитной стимуляции NBS eXimia Nexstim. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2012; 6(3): 14-17. Chervyakov A.V., Piradov M.A., Nazarova M.A., Savitskaya N.G., Chernikova L.A., Konovalov R.N. Cortical mapping of m. abductor pollicis brevis motor area in healthy volunteers using navigation transcranial magnetic stimulation. Annaly klinicheskoy i experimental'noy nevrologii 2012; 6(3): 14-17.
- 17. Bauer P.R., Reitsma J.B., Houweling B.M., Ferrier C.H., Ramsey N.F. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(5): 581-588, https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305659.
- 18. Picht T., Krieg S.M., Sollmann N., Rösler J., Niraula B., Neuvonen T., Savolainen P., Lioumis P., Mäkelä J.P., Deletis V., Meyer B., Vajkoczy P., Ringel F. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. Neurosurgery 2013; 72(5): 808–819, https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182889e01.
- 19. Tarapore P.E., Tate M.C., Findlay A.M., Honma S.M., Mizuiri D., Berger M.S., Nagarajan S.S. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. J Neurosurg 2012; 117(2): 354-362, https://doi.org/10.3171/2012.5.JNS112124.
- 20. Lefaucheur J.-P., Picht T. The value of preoperative functional cortical mapping using navigated. Neurophysiol Clin 2016; 46(2): 125-133, https://doi.org/10.1016/j.neucli.2016.05.001.
- 21. Ille S., Sollmann N., Hauck T., Maurer S., Tanigawa N., Obermueller T., Negwer C., Droese D., Boeckh-Behrens T., Meyer B., Ringel F., Krieg S.M. Impairment of preoperative language mapping by lesion location: a functional magnetic resonance imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation study. J Neurosurg 2015; 123(2): 314-324, https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS141582.
- 22. Ille S., Sollmann N., Hauck T., Maurer S., Tanigawa N., Obermueller T., Negwer C., Droese D., Zimmer C., Meyer B., Ringel F., Krieg S.M. Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation. J Neurosurg 2015; 123(1): 212-225, https://doi.org/10.3171/2014.9.JNS14929.
- 23. Tarapore P.E., Findlay A.M., Honma S.M., Mizuiri D., Houde J.S., Berger M.S., Nagarajan S.S. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. Neuroimage 2013; 82: 260-272, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.018.
- 24. Krieg S. M., Sollmann N., Hauck T., Ille S., Meyer B., Ringel F. Repeated mapping of cortical language sites by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation compared to repeated intraoperative DCS mapping in awake craniotomy. BMC Neurosci 2014; 15: 20, https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-20.
- 25. Sollmann N., Ille S., Hauck T., Maurer S., Negwer C., Zimmer C., Ringel F., Meyer B., Krieg S.M. The impact of preoperative language

mapping by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation on the clinical course of brain tumor patients. BMC Cancer 2015; 15: 261, https://doi.org/10.1186/s12885-015-1299-5.

- 26. Sollmann N., Ille S., Tussis L., Maurer S., Hauck T., Negwer C., Bauer J.S., Ringel F., Meyer B., Krieg S.M. Correlating subcortical interhemispheric connectivity and cortical hemispheric dominance in brain tumor patients: a repetitive navigated transcranial magnetic stimulation study. Clin Neurol Neurosurg 2016; 141: 56-64, https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.12.010.
- 27. Narayana S., Papanicolaou A.C., McGregor A., Boop F.A., Wheless J.W. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in pediatric neurology. J Child Neurol 2015; 30(9): 1111-1124, https://doi.org/10.1177/0883073814553274.
- 28. Krieg S.M., Tarapore P.E., Picht T., Tanigawa N., Houde J., Sollmann N., Meyer B., Vajkoczy P., Berger M. S., Ringel F., Nagarajan S. Optimal timing of pulse onset for language mapping with navigated repetitive transcranial magnetic stimulation. Neuroimage 2014; 100: 219-236, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.016.
- 29. Seynaeve L., Baby D., Van hamme H., De Vleeschouwer S., Dupont P., Van Paesschen W. Automated speech analysis to improve TMS-based language mapping: algorithm and proof of concept. Brain *Stimul* 2020; 13(1): 267–269, https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.001.
- 30. Chung C.L., Mak M.K. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on physical function and motor signs in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Brain Stimul 2016; 9(4): 475–487, https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.017.
- 31. Perera T., George M.S., Grammer G., Janicak P.G., Pascual-Leone A., Wirecki T.S. The clinical TMS Society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. Brain Stimul 2016; 9(3): 336-346, https://doi. org/10.1016/j.brs.2016.03.010.
- 32. Супонева Н.А.. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., дов М.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. Нервномышечные болезни 2017; 7(2): 21-36, https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36. Suponeva N.A., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Piradov M.A. Safety of transcranial magnetic stimulation: review of international guidelines and new findings. Nervno-myshechnye bolezni 2017; 7(2): 21-36, https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36.
- 33. Gillick B.T., Rich T., Chen M., Meekins G.D. Case report of vasovagal syncope associated with single pulse transcranial magnetic stimulation in a healthy adult participant. BMC Neurol 2015; 15: 248, https://doi.org/10.1186/s12883-015-0510-2.
- 34. Kesar T.M., McDonald H.S., Eicholtz S.P., Borich M.R. Case report of syncope during a single pulse transcranial magnetic stimulation experiment in a healthy adult participant. Brain Stimul 2016; 9(3): 471-472, https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.013.
- 35. Dobek C.E., Blumberger D.M., Downar J., Daskalakis Z.J., Vila-Rodriguez F. Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11: 2975–2987, https://doi.org/10.2147/ NDT.S91126.
- 36. Groiss S.J., Trenado C., Sabel M., Schnitzler A., Wojtecki L. Focal seizure induced by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation in a patient with anaplastic oligoastrocytoma. Brain Stimul 2017; 10(2): 331-332, https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.12.006.
 - 37. Kumar N., Padma Srivastava M.V., Verma R., Sharma H., Mo-

- dak T. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation precipitate a lateonset seizure in a stroke patient? Clin Neurophysiol 2016; 127(2): 1734-1736, https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.06.033.
- 38. Chiramberro M., Lindberg N., Isometsa E., Kähkönen S., Appelberg B. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced seizures in an adolescent patient with major depression: a case report. Brain Stimul 2013; 6(5): 830-831, https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.02.003.
- 39. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Назарова М.А., Гнездицкий В.В., Супонева Н.А., Черникова Л.А., Пирадов М.А. Навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в постинсультной реабилитации: рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2015; 9(4): 30-36. Chervyakov A.V., Poydasheva A.G., Nazarova M.A., Gnezditsky V.V., Suponeva N.A., Chernikova L.A., Piradov M.A. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in post-stroke rehabilitation: a randomized, double-blind, sham-controlled study. Annaly klinicheskoy i experimental'noy nevrologii 2015; 9(4): 30-36.
- 40. Agosta S., Galante E., Ferraro F., Pascual-Leone A., Oster J., Battelli L. Report of a delayed seizure after low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a chronic stroke patient. Clin Neurophysiol 2016; 127(2): 1736–1737, https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.029.
- 41. Щербук А.Ю., Ерошенко М.Е., Щербук Ю.А. Оценка безопасности навигационной транскраниальной магнитной стимуляции для предоперационного картирования моторной зоны коры у пациентов с опухолями головного мозга. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2018; 177(3): 10-13, https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-3-10-13. Shcherbuk A.Yu., Eroshenko M.E., Shcherbuk Yu.A. Safety assessment of navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative motor mapping in patients with brain tumors. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova 2018; 177(3): 10-13, https://doi. org/10.24884/0042-4625-2018-177-3-10-13.
- 42. Tarapore P.E., Picht T., Bulubas L., Shin Y., Kulchytska N., Meyer B., Berger M.S., Nagarajan S.S., Krieg S.M. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. Clin Neurophysiol 2016; 127(3): 1895–1900, https://doi. org/10.1016/j.clinph.2015.11.042.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Т.М. Прыгунова, заведующий кабинетом эпилептологии и нейрофизиологии Центра ментального здоровья ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- В.Ю. Борисов, врач функциональной диагностики кабинета эпилептологии и нейрофизиологии Центра ментального здоровья ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- О.В. Баландина, руководитель Центра ментального здоровья ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- У.А. Насонова, ассистент кафедры общей и клинической психологии, клинический психолог Центра ментального здоровья; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Прыгунова Татьяна Михайловна, e-mail: P-tanchita@yandex.ru

СИСТЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОЙ ГУБЕРНИИ В ЕЖЕГОДНЫХ ОТЧЕТАХ НАЧАЛЬНИКА ГУБЕРНИИ В 70-Х ГОДАХ XIX В.

УДК 614.2 14.02.03— общественное здоровье и здравоохранение Поступила 12.05.2022

Ю. Е. Мартынова¹, А. С. Тюрин²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²Министерство имущественных и земельных отношений Нижегородской области, Нижний Новгород

В Нижегородской губернии во второй половине XIX в. развитие земской медицины дополнило существовавшую систему здравоохранения и способствовало повышению доступности медицинской помощи населению. Вопросы здравоохранения находились на контроле у губернатора и подлежали отражению в ежегодном отчете.

Исследование ежегодных отчетов Нижегородского начальника губернии за 70-е гг. XIX в. позволяет выявить изменения кадрового состава медицинской службы, оценить расходы земства на развитие медицинской помощи населению, а также зафиксировать ситуацию с основными эпидемическими болезнями, имевшими значительное распространение на территории Нижегородской губернии.

Ключевые слова: земская реформа; медицинская служба; больницы; эпидемические болезни.

THE HEALTHCARE SYSTEM OF THE NIZHNY NOVGOROD PROVINCE IN THE ANNUAL REPORTS OF THE GOVERNOR OF THE PROVINCE IN THE 70S OF THE XIX CENTURY

Yu. E. Martynova¹, A. S. Tyurin²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Ministry of Property and Land Relations of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod

In the Nizhny Novgorod province in the second half of the XIX century. The development of so-called zemstvo medicine complemented the existing healthcare system and contributed to increasing the availability of medical care to the population. Health issues were under the control of the governor and were subject to reflection in the annual report.

Study of the annual reports of the Nizhny Novgorod Governor of the province for the 70s of the 19th century makes it possible to identify changes in the personnel of the medical service, assess the expenses of the zemstvo for the development of medical care for the population, and also fix the situation with the main epidemic diseases that had a significant distribution on the territory of the Nizhny Novgorod province.

Key words: zemstvo reform; medical service; hospitals; epidemic diseases.

Реформы императора Александра II затронули многие стороны жизни населения Российской империи. Земская реформа 1864 г. и Городская реформа 1870 г. стали основой для развития местного самоуправления.

Одним из направлений для приложения сил земства сделались вопросы развития системы здравоохранения и обеспечения населения медицинской помощью. Вместе с тем земская медицина была призвана не заменить, а дополнить сложившуюся систему обеспечения «народного здравия и общественного призрения», которая исторически находилась в ведении министерства внутренних дел. В приложении к ежегодному «Всеподданнейшему отчету Начальника Нижегородской губернии» обязательно присутствовал раздел, посвященный вопросам здравоохранения на территории губернии.

Целью работы является исследование изменений в структуре здравоохранения Нижегородской губернии в 70-х гг. XIX в., когда существовавшую с конца XVIII столетия систему здравоохранения стала дополнять земская медицина.

В ходе исследования отдельные факты по созданию земских больниц и работе земских врачей выявлены в работах, посвященных земской реформе и ее реализации в уездах. Однако специальных работ, исследующих систему здравоохранения в Нижегородской губернии в изучаемом периоде, не найдено.

Следует отметить, что в предшествующие периоды своевременная медицинская помощь для основной массы населения империи была практически недоступна, особенно в «глубинке», в силу небольшого числа работавших врачей и слабой материальной базы.

В период правления императора Николая I были предприняты заметные усилия по совершенствованию правовой базы и развитию государственной медицинской помощи (например, были утверждены карантинный устав [1], штаты ветеринарных врачей [2], Правила «испытания медицинских, ветеринарных и фармацевтических чиновников и вообще лиц, занимающихся врачебною практикой» [3] и Правила испытания врачей, фармацевтов, ветеринаров, дантистов и повивальных бабок [4]). Важным документом стало «Положение о классах медиков, ветеринаров и фармацевтиков и о производстве их в чины», утвержденное императором Николаем I 24 мая 1834 г. [5]. В 1837 г. вышло Высочайше утвержденное мнение Государственного совета «О чинопроизводстве медиков, переходящих на службу в посторонние ведомства» [6] и т.д.

По мнению О.Г. Печниковой, исследовавшей законодательную базу Российской империи первой половины XIX в., «организация здравоохранения в исследуемый период основывалась на солидной нормативной базе, в которой первым систематизи-

рованным нормативно-правовым документом России в области охраны "народного здравия" был Свод учреждений и уставов врачебных по гражданской части... введенный в действие с 1 января 1835 г.» [7].

В середине XIX столетия в Российской империи гражданских врачей было крайне мало. По сведениям, приведенным Е.М. Смирновой [8], в 1839 г. в России насчитывалось около 2000 гражданских медиков. Медицинское сообщество привлекало в свои ряды выходцев из различных социальных слоев, значительную группу составляли врачи «из иностранцев». Меры, принимаемые властями в период правления императора Николая I, способствовали повышению статуса медицинской службы среди дворянства. Так, в 1850/51 учебном году на медицинском факультете Московского университета дворяне составляли 43,1%, в 1859 г.— уже 66,6% [8].

Медицинский департамент министерства внутренних дел вел ежегодно издаваемый медицинский список или календарь, в котором были указаны все медицинские чиновники, как состоящие на службе, так и вольнопрактикующие. Ввиду ограниченного количества этих сотрудников наличие такого списка помогало искоренять незаконную врачебную деятельность [7].

Состояние медицинского обеспечения населения в Нижегородской губернии в середине XIX в. было крайне тяжелым. В 1847 г. работали 10 уездных и пять городовых врачей, 12 повивальных бабок и 9 младших лекарских учеников. Кроме того, в Нижегородской больнице ведомства общественного призрения имелись один врач, три ординатора и семь фельдшеров. Всего на губернию с населением около 1 млн человек приходился 61 специалист медицинского персонала [9].

Что касается ведомственной медицины, в середине XIX в. при некоторых учреждениях и частных заводах существовали свои врачи. Однако их было крайне мало и они обслуживали только подведомственные контингенты. Основная масса крестьянского населения вообще не была охвачена медицинской помощью. Подвижки в этом направлении появились в 1851 г., когда Николай I утвердил Положение о медицинской части министерства государственных имуществ [10]. Накануне освобождения крестьян от крепостной зависимости в Нижегородской губернии к сословию государственных крестьян относились более 305 тыс. человек [11] или четверть всего населения губернии (1.231.009 человек [12]).

В работе [13], посвященной медицинской части ведомства государственных имуществ в Нижегородской губернии, приведены как общие сведения о развитии ведомственной медицины, так и результаты, достигнутые в Нижегородской губернии к 1866 г., когда произошла передача государственных крестьян из ведомства государственных имуществ в ведение

губернских, уездных и местных учреждений [14]. Согласно приведенным сведениям, в указанный период в медицинской части ведомства государственных имуществ по Нижегородской губернии состояли один губернский врач, два окружных врача и один врач-ветеринар. Кроме того, в поселениях государственных крестьян были созданы 26 аптек, работали 18 фельдшеров и 7 фельдшерских учеников, 20 оспопрививателей и две повивальные бабки.

Возникновение земской медицины как дополнительной составляющей медицинского обслуживания населения в уездах относится к середине 60-х годов XIX в. Земская реформа началась 1 января 1864 г. Согласно ей в губерниях и уездах создавались губернские и уездные земские собрания и земские управы; при этом земства контролировались губернаторами и министром внутренних дел, и их функции были направлены исключительно на решение вопросов местного значения: содержание путей сообщения, строительство и содержание школ и больниц, наем врачей и фельдшеров и т.д. Городская реформа началась в 1870 г. и закрепила за органами городского общественного управления (городская дума и городская управа) вопросы городского развития (в том числе вопросы «народного здравия»); надзор за деятельностью этих органов также возлагался на губернаторов.

Основной особенностью земств было самофинансирование: бюджеты земств формировались за счет обложения местного населения сборами и повинностями на земские нужды, относившиеся к окладным и неокладным доходам. Доходы земств в разных уездах значительно различались в зависимости от развития промышленности и кустарных промыслов, наличия удобных путей сообщения, численности населения и т.д. При этом постепенно шло нарастание недоимки по земским доходам, что сказывалось на выполнении земствами возложенных на них функций. Например, в 1880 г. для покрытия расходов земств с учетом долгов прошлых лет требовалось собрать 961,5 тыс. рублей, поступило 681,8 тыс. рублей (70,9 процента от расчета); рост недоимки за год составил более 21,4 тыс. рублей [15].

Достаточно подробный обзор развития системы земского здравоохранения и медицинского обслуживания населения в уездах Нижегородской губернии проведен в работе И.Р. Мустафина, Р.Р. Мустафина и О.М. Пятилышновой [16]. Авторы исследовали развитие земской медицины в ряде уездов Нижегородской губернии в 60-80-е годы XIX в. и сделали вывод о том, что в 70-80-е гг. XIX в. произошел качественный сдвиг в развитии системы здравоохранения в масштабах губернии. Он был непосредственно связан с созданием единообразной участково-стационарной системы территориального медицинского обслуживания, обслуживавшей практически все население.

Кроме трех указанных составных частей медицинского обслуживания (государственная, ведомственная и земская), на территории Нижегородской губернии существовали монастырские больницы и общественные лечебные учреждения, содержащиеся на пожертвования. Однако следует сразу отметить, что 12 монастырских больниц в основном занимались лечением служителей церкви и их вклад в обеспечение населения медицинской помощью крайне мал: в течение 1877 г. в 12 монастырских больницах было 211 больных, в 1879-м — всего 156 больных и т.д. Что касается Александровской лечебницы общества врачей, которая содержалась на пожертвования частных лиц и 2-процентную выплату с прибыли Николаевского общественного банка, то в ней оказывали бесплатную медицинскую помощь малообеспеченным лицам всех сословий. Однако объем такой помощи в 70-е годы был незначителен: менее 1000 человек в год или около трех пациентов в день.

Рассмотрим состояние медицинской части на территории Нижегородской губернии в период 1871-1880 гг.

Важным источником статистической информации по медицинскому состоянию Нижегородской губернии в указанном периоде являются приложения к ежегодным «Всеподданейшим отчетам Нижегородского губернского начальника» [17]. Основные сведения, содержащиеся в них, можно разбить на четыре основные части: штатная численность медицинского персонала в губернии, медицинские учреждения и прием больных, меры, предпринимаемые для предотвращения эпидемических и заразных болезней, а также отдельные события, относящиеся к медицинской части. Необходимо отметить, что если в первых отчетах была произвольная форма изложения сведений, то к концу указанного периода отчеты по медицинской тематике были структурированы и формализованы.

Анализ информации из отчетов позволяет сделать следующие выводы.

1. В течение 70-х гг. XIX столетия в Нижегородской губернии количество врачей и медицинских работников всех видов выросло в 1,5 раза.

В указанном периоде официальная статистика по «медицинским чинам» претерпела заметное изменение. Например, в отчете за 1873 г. указано, что «из числа 58 врачей 14 находятся собственно в Нижнем Новгороде и 9 в уездных городах, в том же числе 23 врача земских, 2 при помещичьих имениях, 1 при Шепелевских заводах, 1 Министерства народного просвещения, 1 Министерства путей сообщения, 2 духовного ведомства и 5 вольнопрактикующих» [18]. В отчете за 1875 г. из перечня исключены врачи в помещичьих имениях, а врач при Шепелевских заводах отнесен к горнозаводскому ведомству: «Из показанного числа врачей 8 городовых, 10 уездных, 23 земских, 1 Министерства путей сообщения, 1 горнозаводской, 2 Министерства народного просвещения, 4 духовного ведомства и 14 вольнопрактикующих» [19]. В связи с Русско-турецкой войной 1877–78 гг. в отчетах этих лет в перечне врачей указаны врачи военного ведомства.

Начиная с отчета за 1878 г. проводится разделение медицинских чинов по трем основным категориям: штатные (при врачебных отделениях, при губернской земской больнице и уездных больницах и при тюремном заведении), сверхштатные с правами государственной службы (при губернской земской больнице, при уездных земствах и, как ни странно, при помещичьих имениях) и не состоящие на государственной службе (сюда включали врачей, служащих по разным ведомствам, часть земских и вольнопрактикующих врачей). При этом в отчете 1880 г. структуризация затронула не только врачей, но и сопутствующий медицинский персонал (т.е. указывалось, сколько в губернии есть штатных, сверхштатных и вольнопрактикующих фармацевтов, фельдшеров и повивальных бабок), причем ведомственная принадлежность персонала была исключена.

Так, из отчета за 1880 г. следует, что из 72 врачей в Нижегородской губернии по итогам 1880 г. служили в губернской и уездных земских больницах 21 штатный и 9 сверхштатных врачей, а остальные 42 — вольнопрактикующие врачи, работавшие в Нижнем Новгороде и некоторых крупных центрах — Арзамасе, Балахне, Сергаче и т.д. Большая часть медицинского персонала отнесена к вольнопрактикующим медикам. Например, из 57 повивальных бабок 44 были вольнопрактикующими, из 45 фармацевтов в губернии 40 имели вольную практику и т.д. [20].

- 2. Расходы Нижегородского земства на обеспечение здравоохранения в период 1871—1880 гг. выросли в два раза и достигли внушительной суммы 150,9 тыс. рублей, став самым большим расходным обязательством земства. За счет этих средств ремонтировались существующие больницы и оплачивались работы приемных покоев в селениях, осуществлялся наем медицинского персонала и оплачивались лекарства для плательщиков земского сбора.
- 3. В период 1871–1875 гг. произошло увеличение количества уездных земских больниц (с 10 до 15), что, наряду с развитием системы приемных покоев в селениях, способствовало доступности первичной врачебной помощи населению. Согласно отчетным данным, в 1872 г. от уездных больниц в селениях были организованы 12 приемных покоев, в которых за год принято 27.016 человек; в 1874 г. 14 приемных покоев, в которых приняты 68.006 человек; в 1876 г. 18 приемных покоев, в которых принято свыше 100.000 человек. В отчетах последующих лет отмечен рост числа приемных покоев, однако точное количество принятых пациентов не указано.

Что касается доступности лекарств, то здесь

успехи были гораздо скромнее. В первой половине 70-х гг. аптечная сеть выросла с 18 до 24 аптек, после чего ее расширение прекратилось. Все аптеки, за исключением двух, располагались в губернском и уездных городах, что ограничивало их доступность. Первоначально в отчетах указывались количество рецептов и общая сумма, потраченная населением на лекарства (например, всего рецептов 92.181 на общую сумму 68.281 рубль 40 копеек), однако после 1876 г. эти данные в отчете не отражались. Как уже было отмечено [16], в ряде уездов в земских учреждениях здравоохранения для плательщиков земского сбора лекарства предоставлялись бесплатно.

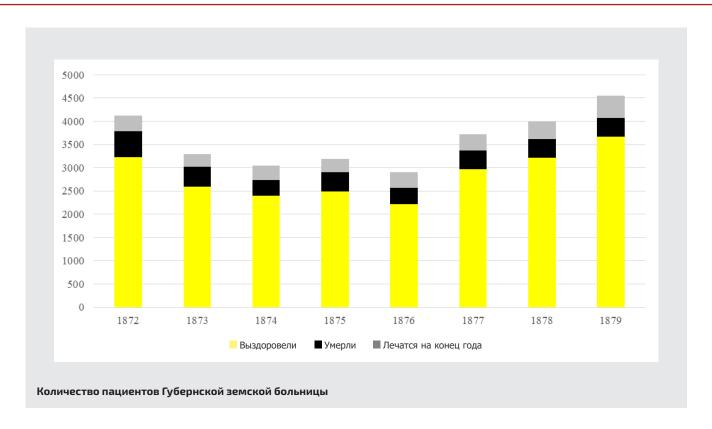
4. В исследуемом периоде качество больничных помещений в Нижнем Новгороде, использовавшихся для размещения больных, не позволяло наладить полноценный лечебный процесс. В отчете за 1871 г. описано состояние губернской земской больницы: «Губернская земская больница и дом умалишенных помещаются в 12 различных зданиях (6 каменных). В 1870 г. из-за тесноты женская больница открыта в здании бывшего училища детей канцелярских служителей, переделанном заново и приспособленном к помещению больных со всевозможными удобствами. Из 12 зданий 8 используются для размещения больных (78 палат), а 4 — для размещения больничных служб; 27 палат — для умалишенных, 14 в женском отделении и 37 палат для больных мужчин с внутренними и наружными болезнями».

Большинство больных находились в стесненных условиях: «При тахітит больных 470 человек на каждого больного приходится средним числом с небольшим по 2 куб. саж. воздуха, но в разных палатах оно колеблется от 1,5 до 2,5 куб. саж. на человека» [21]. Простые расчеты показывают, что в среднем одна больничная палата приходилась на 6 пациентов (78 палат вмещали 470 человек), хотя могли использоваться и помещения большей площади с размещением большего количества больных.

К концу исследуемого периода состав и обеспеченность помещениями больницы изменились: в отчете за 1879 г. сообщается, что в губернской земской больнице 11 корпусов, из которых пять используются непосредственно для размещения больных, три корпуса запасных на случай эпидемии, один отдельный барак на ярмарке для заболевших холерой и еще два новых барака, приобретенных Нижегородским земством у Нижегородского отделения общества Красного Креста в 1879 г.

Что касается числа выздоровевших и умерших лиц в исследуемом периоде (см. рисунок), то их соотношение постепенно изменялось в пользу выздоровевших, в связи с чем можно сделать вывод о последовательном улучшении медицинской помощи.

5. Одной из главных задач медицинской службы Нижегородской губернии была борьба с эпидемиче-



скими болезнями, наносившими заметный ущерб населению. Возможно выделить три основных направления: борьба с оспой, борьба с сифилисом и борьба с распространением холеры. Неслучайно три из пяти предметов обсуждения на съезде земских врачей Нижегородской губернии в марте 1872 г. были посвящены изучению губернии в санитарном отношении, а также мерам по прекращению распространения сифилиса и оспы.

Система оспопрививания, сформированная в первой половине XIX в., с началом земской реформы получила дальнейшее развитие: в уездах организация оспопрививания находилась в ведении земств, а в Нижнем Новгороде — в ведении городской управы. Как отмечено в отчете за 1872 г. [22], «оспопрививанием занимались лекарские ученики под наблюдением уездных врачей. Всех оспопрививателей в губернии 54. ...Поверкой оспопрививания занимались уездные, городские и земские врачи, а над сими последними имел надзор врачебный инспектор. Всех детей, коим в отчетном году привита предохранительная оспа, было 19.158».

Отчет следующего года показывает, какие меры принимались для улучшения оспопрививания: «Земскими управами по возможности было нанято достаточное число оспопрививателей, а также под надзором правительственных и земских врачей поручено заниматься оспопрививанием всем фельдшерам, лекарским ученикам и повивальным бабкам...

По поверке оказалось, что все лица, коим вверено было оспопрививание, занимались с полным усердием, инструменты были в достаточном и надлежащем порядке, материя преимущественно прививалась с ребенка, но нередко была выписываема и телячья оспа из Московского воспитательного дома, а в настоящее время при губернской земской больнице для прививки телятам и отвивки от них оспы учреждено особое отделение» [18].

Вплоть до начала Русско-турецкой войны 1877-78 гг. в Нижегородской губернии последовательно росло число оспопрививателей и число привитых новорожденных. Сокращение расходов земства на оспопрививателей в 1877-78 гг. и почти на 50 процентов количества привитых вызвало очередную вспышку болезни и необходимость усилить борьбу с ней. В отчете за 1879 г. отмечено, что «...усиление оспопрививания следует приписать, с одной стороны, сравнительно сильному против 1878 года развитию оспенной эпидемии в губернии, именно: в отчетном году заболевших оспою было в шесть раз более, а умерших в три раза, против предшествовавшего года, а с другой стороны, усиление оспопрививания нельзя не отнести к влиянию земского и городского общественного управления и некоторому развитию здравых понятий в народе; к тому же и со стороны местной администрации, ввиду значительного развития в губернии оспенной эпидемии, не упускалось случая подтверждать подлежащим местам и лицам — принимать зависящие от них меры к прекращению эпидемии и внушать населению о необходимости привития предохранительной оспы» [23]. Во время эпидемии оспы 1879 г. в Нижегородской губернии было привито более 23,6 тысяч новорожденных (почти каждый третий младенец), что было в 1,7 раза больше, чем привито в 1878 г.

Анализ ежегодных итогов оспопрививания показывает, что ежегодно прививалось от 15 до 30% новорожденных. Этого количества было недостаточно для полного прекращения эпидемии, поэтому периодически вспышки болезни повторялись. Основной причиной называли невежество населения, противившегося прививкам. Например, в 1874 г. «...раскол и грубые невежественные предрассудки, господствующие даже по целым уездам, препятствуют успешному развитию оспопрививания, отчего в отчетном году свирепствовала эпидемическая натуральная оспа...» Из 1580 заболевших умерли 568 человек (35,9 процента), причем каждый пятый из умерших относился к Семеновскому уезду, где проживало значительное количество старообрядцев.

Среди нетрадиционных для Нижегородской губернии в исследуемом периоде эпидемий следует отметить вспышку сыпного тифа в 1878 г. среди военнопленных турецких солдат, размещенных на территории губернии. Как отмечено в отчете: «...преимущественно обратил на себя внимание сыпной тиф, который действовал исключительно почти на военнопленных турках, со времени их прибытия в Нижегородскую губернию. Причинами развития этой эпидемии исключительно были: неимение теплой одежды и резкая перемена климата. На местных жителей тиф действовал весьма слабо, и то в тех местностях, где находились военнопленные турки» [24]. Больных военнопленных размещали в военных лазаретах, откуда на время карантина больных русских солдат перевели в госпитали общества Красного Креста.

Распространение сифилиса также было связано с работой Нижегородской ярмарки. Как следует из отчетов, во время ярмарки число проституток в городе возрастало в несколько раз; в 1875-1880 гг. во время работы ярмарки в городе фиксировалось от 711 до 856 проституток. Врачи, которым было поручено проводить проверки «продажных женщин» на предмет сифилиса, иногда физически не успевали подвергать их регулярным проверкам, как было установлено Правилами о врачебном надзоре за публичными женщинами. Отчет 1876 г. содержит сведения о попытке совершенствования врачебного надзора, однако это была борьба со следствием, а не с причиной болезни. Сведения из отчетов подтверждают, что примерно у каждой пятой проститутки во время ярмарки был диагностирован сифилис (1871 г. — из 583 проституток больны сифилисом 132; 1878 г. — из 824 проституток у 151 диагностирован сифилис; 1879 г. — из 738 проституток болезнь выявлена у 169 и т.д.).

Каждая из заболевших женщин служила источником заразы для пользователей ее услуг, а те, в свою очередь, разносили болезнь далее. В отчете за 1871 г. отмечено, что «сифилис по уездам весьма распространен, он появляется во всех его видах, поражает и мужчин, и женщин, и детей (у последних наблюдаются преимущественно наследственные его формы), и хотя положительно цифра сифилитиков не определена, равно неизвестны и ее колебания, но тем не менее, по некоторым данным, как то — по частоте встречающихся первичных его форм и форм наследственного сифилиса — можно с достоверностью допустить, что сифилис каждогодно увеличивается» [25].

Что касается заболевания холерой, то для Нижнего Новгорода она представляла одну из наиболее опасных эпидемических болезней, очаг которой практически ежегодно присутствовал на Нижегородской ярмарке. Санитарные меры, принимаемые губернскими властями, не всегда могли сдержать распространение болезни; нередко холера разносилась посетителями ярмарки в уезды губернии, что приводило к вспышкам эпидемии. Например, в отчете за 1871 г. в разделе «Эпидемии и эпизоотии» отмечено, что «причину появления этой болезни в 1871 г. врачебное отделение относит к наносу ее из других мест с прибытием на ярмарку из разных мест людей, а распространение — к многолюдству во время ярмарки, при неудобности помещений, простуде, недержании в пище и питье и изнурению сил в тяжелых работах» [26].

На время ярмарки формировался ярмарочный врачебно-полицейский комитет, в задачи которого входили выявление болезни и реализация мер административно-санитарного характера для предотвращения распространения болезни. Во второй половине 70-х гг. его действия в части профилактики холеры во время ярмарки были достаточно успешны: в отчетах после 1874 г. сведения о массовых заболеваниях холерой в период проведения Нижегородской ярмарки не встречаются.

Таким образом, в 70-е гг. XIX столетия в Нижегородской губернии постепенно повышается доступность медицинской помощи и улучшается ее качество. Однако, несмотря на предпринимаемые меры, сохранялась высокая опасность вспышек основных эпидемических болезней: оспы, холеры и сифилиса.

Нужно отметить, что в исследуемом периоде аналогичные проблемы (недостаток больничных площадей и плохое состояние существующих больниц, дефицит врачей и подготовленного медицинского персонала, нехватка денежных средств) были характерны и для других губерний, что отмечалось исследователями (например, [27–30]). Вместе с тем по сравнению с ситуацией в других губерниях в Нижегородской губернии можно выделить следующие отличия.

1. Борьба с эпидемическими болезнями. Если в большинстве губерний борьба с эпидемически-

ми болезнями была отнесена к заботе уездных земств, а сотрудничество губернских и уездных земств носило случайный характер [31], то в Нижегородской губернии в 70-е гг. XIX в. именно губернское земство оказалось более вовлеченным в проведение противоэпидемических мероприятий, так как Нижегородская ярмарка без санитарного и врачебного надзора становилась рассадником эпидемий. Например, первым из решений съезда земских врачей Нижегородской губернии, организованного с согласия Губернской земской управы в 1872 г., было «1. Просить Губернскую Управу ходатайствовать пред Земским Собранием об устройстве особого учреждения при Губернской Управе, на обязанности которого лежало бы разведение оспенной материи, поддерживание ее и снабжение ею всех уездных управ...».

Кроме того, съезд решил «принять программу инспектора Самарского врачебного отделения доктора Унке для изучения губернии в санитарном отношении». Поскольку существовавшая нагрузка земских врачей не позволяла проводить надлежащие научные наблюдения, съезд признал необходимым «...пригласить в земство особых врачей гигиенистов, которых исключительной задачей было бы изучение губернии в санитарном отношении» [21].

2. В исследуемом периоде Нижегородское губернское земство самостоятельно искало новые пути совершенствования медицинской помощи населению. Например, в отчете за 1875 г. [19] указано, что «Губернскою управой оператор-консультант губернской земской больницы, доктор медицины Еше был командирован с научной и практической целью в Берлин; причем ему поручено было осмотреть замечательные клиники и больницы в гг. Берлине, Кенигсберге, Гамбурге, Лейпциге и др. местах». Кроме того, «...из школы сиделок при губернской земской больнице последовал первый выпуск; вышедшие из школы шесть женщин определены в больницу палатными надзирательницами. Таким образом положено начало введению в больнице санитарной прислуги, приученной, теоретически и на практике, к уходу за больными».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Полное собрание законов Российской империи. Собрание второе (1825-1881). Т. 7. Закон № 5690.
- 2. Полное собрание законов Российской империи. Собрание второе (1825-1881). Т. 11. Закон № 9321.
- 3. Полное собрание законов Российской империи. Собрание второе (1825-1881). Т. 13, ч. 2. Закон № 11896.
- 4. Полное собрание законов Российской империи. Собрание второе (1825–1881). Т. 20, ч. 2. Закон № 19529.
- 5. Полное собрание законов Российской империи. Собрание второе (1825-1881). Т. 9, ч. 1. Закон № 7118.

- 6. Полное собрание законов Российской империи. Собрание второе (1825-1881). Т. 12, ч. 1. Закон № 9891.
- 7. Печникова О.Г. Правовая регламентация медицинской деятельности в России (первая половина XIX века). Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право 2013; 4: 161-167. Pechnikova O.G. Legal regulation of medical activities in Russia. Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya Ekonomika i pravo 2013; 4: 161-167.
- 8. Смирнова Е.М. "Медицинские чины" в российской провинции (XVIII-середина XIX века). Новый исторический вестник 2011; 2: 6–19. Smirnova E.M. "Medical officials" in the Russian province (XVIII-mid XIX century). Novyj istoricheskij vestnik 2011; 2: 6–19.
- 9. Изуткин Д.А. История медицины. Ч. 2. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2005; 38 с. Izutkin D.A. Istoriya meditsiny [History of medicine]. Pt. 2. Nizhny Novgorod: Nizhegorodskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya; 2005; 38 p.
- 10. Полное собрание законов Российской империи. Собрание второе (1825–1881). Т. 26, ч. 2. Закон № 25850.
- 11. Государственный архив Нижегородской области. Ф. 55. Оп. 209. Д. 65.
- **12.** Список населённых мест по сведениям 1859 года. Вып. XXV. Нижегородская губерния. Санкт-Петербург: Центральный статистический комитет министерства внутренних дел; 1863; с. XXXI.
- 13. Тюрин А.С. Медицинская часть ведомства государственных имуществ в Нижегородской губернии (1841–1866). В кн.: Сборник трудов научно-практической конференции к Дню российской науки. Н. Новгород: НИУ РАНХиГС; 2017; с. 154-166. Туurin A.S. Meditsinskaya chast' vedomstva gosudarstvennykh imushchestv v Nizhegorodskoy gubernii (1841-1866). V kn.: Sbornik trudov nauchno-prakticheskoy konferentsii k Dnyu rossiyskoy nauki [Medical unit of the state property department in the Nizhny Novgorod province (1841–1866). In: Collection of proceedings of the scientific and practical conference for the Day of Russian science]. Nizhny Novgorod: NIU RANKhiGS; 2017; p. 154-166
- 14. Полное собрание законов Российской империи. Собрание второе (1825–1881). Т. 41, ч. 1. Закон № 42899.
- 15. Обзор Нижегородской губернии. Приложение к Всеподданнейшему отчету о состоянии Нижегородской губернии за 1880 год. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1881. URL: http://elib.shpl. ru/ru/nodes/34349-za-1880-god-1881#mode/inspect/page/21.
- 16. Мустафин И.Р., Мустафин Р.Р., Пятилышнова О.М. Развитие системы здравоохранения и медицинского обслуживания населения в уездах Нижегородской губернии в 60-80-е годы XIX века. Манускрипт 2018; 12-1: 57-61. Mustafin I.R., Mustafin R.R., Pyatil'shnova O.M. Development of health care system and health services in the districts of Nizhny Novgorod province in the 1860–1880S. Manuskript 2018; 12–1: 57–61.
- 17. Обзор Нижегородской губернии ... [по годам]. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1872-1915. URL: http://elib.shpl.ru/ru/ nodes/35382-obzor-nizhegorodskoy-gubernii-po-godam-nizhniynovgorod-1872-1915.
- 18. Обзор Нижегородской губернии. Приложение к Всеподданнейшему отчету о состоянии Нижегородской губернии за 1873 год. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1874; с. 28. URL: http://elib.shpl.ru/ru/nodes/34342-za-1873-god-1874#mode/inspect/page/34/zoom/6.

- **19.** Обзор Нижегородской губернии за 1875 год. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1876; с. 26. URL: http://elib.shpl.ru/ru/nodes/34344-za-1875-god-1876#mode/inspect/page/34/zoom/6.
- **20.** Обзор Нижегородской губернии. Приложение к Всеподданнейшему отчету о состоянии Нижегородской губернии за 1880 год. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1881; с. 24. URL: http://elib.shpl.ru/ru/nodes/34349-za-1880-god-1881#mode/inspect/page/35/zoom/6.
- **21.** Обзор Нижегородской губернии. Всеподданнейший отчет начальника Нижегородской губернии за 1871 год. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1872; с. 108. URL: http://elib.shpl.ru/ru/nodes/34340-za-1871-god-1872#mode/inspect/page/158/zoom/6.
- **22.** Обзор Нижегородской губернии. Всеподданнейший отчет начальника Нижегородской губернии за 1872 год. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1873; с. 150. URL: http://elib.shpl.ru/ru/nodes/34341-za-1872-god-1973#mode/inspect/page/172/zoom/6.
- **23.** *Обзор Нижегородской губернии за 1879 год*. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1880; с. 27. URL: http://elib.shpl.ru/ru/nodes/34348-za-1879-god-1880#mode/inspect/page/33/zoom/6.
- **24.** Обзор Нижегородской губернии за 1878 год. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1879; с. 29. URL: http://elib.shpl.ru/ru/nodes/34347-za-1878-god-1879#mode/inspect/page/35/zoom/6.
- **25.** Обэор Нижегородской губернии. Всеподданнейший отчет начальника Нижегородской губернии за 1871 год. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1872; с. 106. URL: http://elib.shpl.ru/ru/nodes/34340-za-1871-god-1872#mode/inspect/page/156/zoom/6.
- **26.** Обзор Нижегородской губернии. Всеподданнейший отчет начальника Нижегородской губернии за 1871 год. Н. Новгород: Тип. губ. правления; 1872; с. 116. URL: http://elib.shpl.ru/ru/nodes/34340-za-1871-god-1872#mode/inspect/page/166/zoom/6.
- **27.** Краснобородько К.А. Земская медицина Курской губернии середины 60-х годов XIX-начала XX века. *Magistra Vitae*: электронный журнал по историческим наукам и археологии 2008; 5: 32–37. Krasnoborod'ko K.A. Zemstvo medicine of the Kursk province in the mid-60s of the XIX-early XX century. *Magistra Vitae*:

- elektronnyy zhurnal po istoricheskim naukam i arkheologii 2008; 5: 32–37.
- 28. Салимова Э.А. Земская медицина в Казанской губернии в пореформенный период. Вестник Татарского государственного гуманитарно-педагогического университета 2007; 1: 14–21. Salimova E.A. Zemstvo medicine in Kazan province in pre-revolutionary Russia. Vestnik Tatarskogo gosudarstvennogo gumanitarnopedagogicheskogo universiteta 2007; 1: 14–21.
- 29. Мартынова Е.П., Сафронова М.О. Организация земской медицины в Тульской губернии во второй половине XIX-начале XX в. Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета 2017; 4: 1–4. Martynova E.P., Safronova M.O. Organization of zemstvo medicine in the Tula province in the second half of the XIX-early XX centuries. Uchenye zapiski. Elektronnyy nauchnyy zhurnal Kurskogo gosudarstvennogo universiteta 2017; 4: 1–4.
- **30.** Полякова Е.П. Становление системы здравоохранения в Уфимской губернии во второй половине XIX-начале XX века. Приволжский научный вестник 2017; 4: 60–65. Polyakova E.P. Establishment of health system in Ufa province in second half XIX-early XX centuries. *Privolzhskiy nauchniy vestnik* 2017; 4: 60–65.
- **31.** Пристанскова Н.И. Организация земской медицины в Российской империи в XIX веке. Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена 2006; 5(23): 70–73. Pristanskova N.I. The local healthcare administration (zemstvo authority) in the Russian empire in xix century. Izvestiya Rossiyskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gertsena 2006; 5(23): 70–73.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **Ю.Е. Мартынова,** студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **А.С. Тюрин,** к.ист.н., начальник отдела Министерства имущественных и земельных отношений Нижегородской области.

Для контактов: Мартынова Юлия Евгеньевна,

e-mail: julia_18martynowa@mail.ru

20 Мд № 2 (71) 2022 Ю.Е. Мартынова, А.С. Тюрин

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИОКСИДОНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР)

УДК 618.1-085:615.37 3.1.4— акушерство и гинекология Поступила 19.04.2022

Г.О. Гречканев¹, Н.Н. Никишов², А.С. Коротков³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород;

²Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград;

³ГБУЗ НО «Городская поликлиника № 31 Советского района г. Н. Новгорода», Нижний Новгород

Воспалительные заболевания женских половых органов сопровождаются иммунным дисбалансом, метаболическими нарушениями, в острой фазе — интоксикацией, что наряду с антимикробной и иной базисной терапией требует мер фармакологического сопровождения. Иммуномодулирующая способность, детоксицирующий эффект, антиоксидантный потенциал препарата Полиоксидоний как нельзя лучше соответствуют этим требованиям. Наличие препарата в виде двух лекарственных форм позволяет модифицировать курс лечения в зависимости от особенностей патологического процесса, в частности переходить с внутримышечных введений на вагинальные суппозитории, обеспечивая преемственность лечебного процесса при переходе с госпитального этапа на амбулаторный. Многолетний опыт отечественных врачей доказывает отсутствие аллергических реакций, мутагенных и иных неблагоприятных влияний Полиоксидония, а также отмечается существенная фармакоэкономическая целесообразность применения данного препарата. Обзору результатов применения Полиоксидония в гинекологической практике и посвящена данная статья.

Ключевые слова: воспалительные заболевания женских половых органов; иммунитет; Полиоксидоний; метаболизм; интоксикация.

EXPERIENCE IN THE USE OF POLYOXIDONIUM IN GYNECOLOGICAL PRACTICE (REVIEW)

G. O. Grechkanev¹, N. N. Nikishov², A. S. Korotkov³

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Medical Institute of State Autonomic Institution Immanuil Kant Baltic Federal University, Kaliningrad;

³"City polyclinic No. 31 of the Sovetsky district of Nizhny Novgorod", Nizhny Novgorod

Inflammatory diseases of the female genital organs are accompanied by immune imbalance, metabolic disorders, in the acute phase — intoxication. It along with antimicrobial and other basic therapy, requires pharmacological support measures. Immunomodulatory ability, detoxifying effect, antioxidant potential of Polyoxidonium perfectly meet these requirements. The presence of the drug in the form of two dosage forms allows you to modify the course of treatment depending on the characteristics of the pathological process, in particular, switch from intramuscular injections to vaginal suppositories, ensuring the continuity of the treatment process when moving from the hospital to the outpatient stage. Long-standing experience of domestic doctors proves the absence of allergic reactions, mutagenic and other adverse effects of Polyoxidonium, and there is also a significant pharmacoeconomic feasibility of using this drug. This article is devoted to a review of the results of the use of Polyoxidonium in gynecological practice.

Key words: inflammatory diseases of female genital organs; immunity; polyoxidonium; metabolism; intoxication.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания женской репродуктивной сферы являются актуальной проблемой современной гинекологии. Этиопатогенез воспалений не исчерпывается инвазией микроорганизмов в ткани полового тракта и их токсическим воздействием. В зависимости от остроты процесса это могут быть иммунные, аутоиммунные и реологические нарушения, метаболические расстройства, включающие в том числе перекисный стресс, антиоксидантную недостаточность.

Ситуация осложняется тем обстоятельством, что воспалительными заболеваниями страдают, как правило, женщины репродуктивного возраста, часто с нереализованной детородной функцией, а значит, нуждающиеся в ее восстановлении. Кроме того, воспалительные процессы урогенитального тракта способствуют гораздо более грозным заболеваниям, например, реализации онкогенного потенциала вируса папилломы человека.

Все это предъявляет повышенные требования к адекватности противовоспалительной терапии и поиску резервов усиления ее эффективности. За последние 20 лет учеными России накоплен немалый опыт успешного применения в терапии инфекционно-воспалительных и ряда других гинекологических заболеваний отечественного препарата Полиоксидоний.

ПОЛИОКСИДОНИЙ: СТРУКТУРА, ФУНКЦИИ

Полиоксидоний является полимерным физиологически активным соединением, обладающим выраженной иммунотропностью, не несет чужеродной антигенной нагрузки, не содержит растительных компонентов и может применяться у пациентов с аллергией. По химической структуре это сополимер N-окиси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромида с молекулярной массой 80 kD.

Полиоксидоний взаимодействует с внешней мембраной клеток иммунной системы — на их поверхности формируется сигнал в виде входящих токов ионов кальция, вызывающий активацию клеток [1]. При взаимодействии Полиоксидония с нейтрофилами активируется их миграция в очаг воспаления, усиливаются кислороднезависимые механизмы бактерицидности и способность фагоцитов поглощать и убивать микробы. Взаимодействие Полиоксидония с мононуклеарами и естественными киллерами приводит к индукции синтеза моноцитами цитокинов (фактора некроза опухолей а, ФНО-а, и ИЛ-1β) при их исходно низких или средних уровнях; при исходно повышенных уровнях препарат не оказывает влияния на продукцию цитокинов или даже несколько понижает ее.

Повышение под влиянием Полиоксидония функциональной активности моноцитарно-макрофагальной системы активирует клеточный и гуморальный иммунитет — это проявляется в усилении синтеза антител, а также в повышении способности антигеннеспецифических Т-киллеров убивать клетки, зараженные внутриклеточными возбудителями: вирусами, микоплазмами, хламидиями. Таким образом, Полиоксидоний способен приводить в движение механизмы элиминации аллоантигенов, обеспечивая естественный путь развития иммунного ответа в организме.

Принципиальное отличие Полиоксидония от большинства иммуномодуляторов состоит в том, что его можно применять для лечения не только хронических, но и острых инфекционных болезней вирусной, бактериальной и грибковой этиологии [2]. Детоксицирующее действие Полиоксидония связано с особенностями его химической структуры. В длинной (1000 элементарных звеньев) полимерной цепи Полиоксидония имеется большое количество N-оксидных групп, которые обеспечивают высокую адсорбционную способность полимера. Антиоксидантное свойство Полиоксидония проявляется способностью нейтрализовать свободные радикалы, предотвращая их повреждающее действие на ткани и снижая остроту воспалительного процесса [3].

В 2002 г. за создание Полиоксидония профессор А.В. Некрасов был удостоен Государственной премии РФ. По мнению одного из крупнейших иммунологов М. Села из Вейцманновского института (Израиль), эта работа стала первым примером успешного использования синтетических полимеров для лечения болезней [4]. С 2004 г. препарат разрешен к применению в ряде стран СНГ и ЕС, а с 2007 г. включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (утв. Распоряжением Правительства РФ от 29.03.2007 № 37б-р, последнее обновление утв. от 10.12.2018 № 2738-р).

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ НИЖНЕГО ОТДЕЛА ПОЛОВЫХ И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Одной из наиболее распространенных причин обращения женщин в специализированные учреждения амбулаторного звена системы здравоохранения (женские консультации) становятся воспалительные и дисбиотические процессы нижнего отдела полового тракта. Инфекции, передающиеся половым путем, неспецифические вагиниты, бактериальный вагиноз характеризуются упорным течением, склонностью к рецидивам. Это обусловлено в том числе угнетением локальных и системных защитных механизмов, в первую очередь иммунных. Все это требует модифицированного подхода к лечению с учетом патогенетически важных аспектов данной группы заболе-

Результаты применения Полиоксидония в комплексной терапии пациентов с урогенитальными инфекциями в отечественной литературе представлены многими авторами [2, 5, 6].

Так, О.А. Гизингер и соавт. [7] рассматривали возможности коррекции иммунобиологических дисфункций нижнего отдела репродуктивного тракта у женщин с микст-инфекцией, включающей Ch. trachomatis. 35 женщинам в комплекс лечебных мероприятий был включен Полиоксидоний по 12 мг интравагинально в виде суппозиториев в течение 3 дней, в последующем — 1 раз в 3 дня, итого курсом 10 дней. Группа сравнения получала аналогичный курс лечения, но без Полиоксидония. Очевидно, что микробный коктейль, включавший S. epidermidis, S. saprophyticus, E. zymogenum, S. aureus, E. fecalis, E. durans, E. coli, Enterococcus spp., Strep. haemolyticus, Mobiluncus spp., Gardnerella vaginalis, Candida albicans с превышением пороговых значений, является трудной мишенью для антибактериальной и противомикотической терапии. Тем не менее после лечения с использованием Полиоксидония было выявлено достоверное снижение среднего титра и процента выявляемости условнопатогенных микроорганизмов. Авторы связывают это с восстановлением резидентной лактобифидофлоры и нормализацией локального иммунного ответа. Характерно, что пациентки, не получавшие Полиоксидоний, демонстрировали высокую устойчивость к терапии и гораздо более скромные клинико-лабораторные результаты.

А.Н. Джалилова и соавт. апробировали включение Полиоксидония в комплексную терапию пациенток с урогенитальным хламидиозом [8]. Комплексная антибактериальная и иммуномодулирующая терапия способствовала исчезновению клинических симптомов заболевания, улучшению показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, ликвидации дисбиотических нарушений в биотопе урогенитального тракта. По сравнению с контрольной группой было отмечено более выраженное снижение лейкоцитов в слизи влагалища и шейки матки, что указывает на уменьшение воспалительного процесса (до лечения количество лейкоцитов 12,7±0,7×10⁹, после лечения $4,9\pm0,9\times10^9$). Количество жизнеспособных нейтрофилов до лечения составило 7,3±1,5%, после терапии 3,8±0,3%. Очевидным оказалось положительное влияние Полиоксидония на функциональные свойства фагоцитов, которые были достоверно угнетены до лечения. После окончания лечения HCT-тест составлял 28,9±1,5%, активность фагоцитоза 50,9±1,8%, отмечалась тенденция к повышению способности нейтрофилов к завершенному фагоцитозу, индекс бактерицидности нейтрофилов (процентное число убитых микроорганизмов

к числу поглощенных нейтрофилами) достоверно увеличился. В группе сравнения, не получавшей Полиоксидоний, достоверных изменений в иммунограмме не отмечалось. Авторы делают вывод о том, что включение Полиоксидония в комплексную терапию пациенток с урогенитальным хламидиозом способствует исчезновению клинических симптомов заболевания, элиминации возбудителя, восстановлению локального и системного иммунитета и повышению качества жизни.

Сходные результаты представляют С.Ю. Юрьев и соавт. [9]. На фоне терапии хламидиоза, включающей Полиоксидоний, ими была отмечена четкая положительная динамика — исчезновение патологических выделений из влагалища, вагинального и перианального зуда. К десятым суткам из 46% пациентов, ранее предъявлявших подобные жалобы, не наблюдали устойчивого положительного эффекта лишь 5%. Через месяц после терапии наступила нормализация процентного содержания CD4+, CD3+ HLA-DR+ лимфоцитов, CD3-CD16++56+ лимфоцитов, а также соотношения CD4+/CD8+. Через месяц после терапии контроль этиологической излеченности показал элиминацию возбудителя в 93,2% случаев. Этот эффект особенно важен при проведении прегравидарной подготовки и для предотвращения в дальнейшем внутриутробного инфицирования плода и иных осложнений гестации.

102 пациентки в возрасте от 18 до 36 лет с вагинитом, вызванным U. urealyticum и M. hominis, вошли в исследование О.И. Летяевой и соавт. [10]. Все пациентки имели выраженные признаки острого воспаления, как клинические, так и иммунологические. В результате комплексной терапии у женщин, использовавших Полиоксидоний, отметили быстрое исчезновение патологических выделений, снижение числа лейкоцитов в цервикальной слизи с $11,6\pm0,6\times10^9$ до $5,3\pm0,3\times10^9$, количество жизнеспособных нейтрофилов сократилось с 7,6±0,5 до 3,9±0,2%, что указывает на купирование острого воспаления. Параллельно было установлено, что через месяц после окончания лечения параметры фагоцитоза достоверно не отличались от показателей в группе здоровых женщин; весьма существенными и позитивными были изменения в уровне иммуноглобулинов и секреторных продуктов нейтрофилов.

В исследованиях этих же авторов [11] было установлено стимулирующее влияние Полиоксидония на процесс восстановления лактобациллярной микрофлоры, эффективное предотвращение манифестации кандидозной инфекции, часто сопровождающей антибактериальную терапию. Данное обстоятельство, по-видимому, связано с иммунокоррецией и в частности с ростом уровня в репродуктивном тракте женщин slgA, играющего важнейшую роль в защите слизистых оболочек от патогенов. При

оценке концентрации IgG в цервикальной слизи пациенток с урогенитальной микст-инфекцией [10] было установлено, что его уровень, повышенный до начала лечения, в процессе терапии, включающей Полиоксидоний, достоверно снижался в 1,7 раза, тогда как в группе, где применялась лишь базисная терапия, уровень IgG сократился в 1,25 раза, что коррелировало с меньшим клиническим эффектом.

Рассматривая иммунные механизмы эффективности Полиоксидония у пациенток с бактериальным вагинозом, М.Х. Коджаева и соавт. [12] высказывают предположение, что Полиоксидоний опосредованно воздействует на клетки пейеровых бляшек, плазматические клетки эпителия слизистых оболочек урогенитальных путей и тем самым нормализует синтез IgA и sIgA. Кроме того, авторы обращают внимание на то, что в процессе лечения Полиоксидонием происходит снижение уровня как IgM, важного показателя остроты инфекционного процесса, так и IgG, что свидетельствует об уменьшении проницаемости слизистой оболочки влагалища и экссудации белков из крови. Немаловажно и то, что женщины, получавшие Полиоксидоний в комплексном лечении бактериального вагиноза, быстрее восстанавливают нормативные уровни лактобациллярной микрофлоры во влагалище, что коррелирует с данными других исследователей [7, 13, 14]. Таким образом, комплекс клинико-иммунологических исследований свидетельствует об уменьшении локального воспалительного процесса и лучшем прогнозе в отношении полной излеченности пациенток.

В проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах Г.Б. Дикке и соавт. [4] включили 60 пациенток с диагнозом аэробного вагинита. Половина из них получала наряду с противомикробной терапией суппозитории Полиоксидония курсом 10 дней. В контрольной группе назначался только антимикробный препарат (также курсом 10 дней). Выздоровление было установлено у 100% пациенток в группе с Полиоксидонием и только у 86,7% в группе стандартного лечения. Параллельно зафиксировали модулирующее влияние Полиоксидония на параметры клеточного и гуморального иммунитета. Главным преимуществом комплексной терапии с Полиоксидонием стало меньшее число рецидивов — через 3 мес у 3,3%, через 6 мес у 14,3% пациенток. В контрольной группе частота рецидивов составила, соответственно, 14,3 и 20,0%.

Возможность использования Полиоксидония начиная с 3 лет важна с практической точки зрения. Так, препарат был успешно задействован в комплексном лечении хронических вульвовагинитов микотической природы у девочек дошкольного и младшего школьного возраста [15]. Прежде всего, авторами были установлены глубокие иммунные нарушения, ставшие патогенетической осно-

вой формирования упорного, рецидивирующего течения вульвовагинитов у лиц, находящихся в состоянии полового покоя. Такими нарушениями были уменьшение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов преимущественно за счет Т-хелперной субпопуляции, нарушение соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов, снижение фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, фагоцитарного резерва, а также повышение значений спонтанного НСТ-теста и снижение стимулированного НСТ-теста. Использование в схеме лечения наряду с антимикотиками Полиоксидония сопровождалось нормализацией измененных количественных и функциональных показателей, в том числе характеризующих фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов. На фоне терапии отмечалось выраженное клиническое улучшение в 83,8% случаев, что проявлялось достижением полной ремиссии заболевания на фоне санации возбудителя и нормализации иммунологических показателей. Результаты контрольного микологического обследования выявили отрицательный результат в 76,5% случаев, уровень циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови снизился до следовых количеств в 73,5% случаев, достиг низкого уровня в 26,5%, что является базовым условием для стабильного результата терапии.

Аналогичные данные представляют У.Х. Зиядуллаев и соавт. [16]. После комплексного лечения флуконазолом 75 больных в возрасте от 12 до 15 лет с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом с дополнительным включением Полиоксидония у пролеченных девушек было установлено повышение исходно сниженных CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, а также тенденция к повышению CD16++ лимфоцитов, нормализация концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G, улучшение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов. Авторы также отмечают высокую клиническую результативность данного вида лечения, что проявлялось 100% эрадикацией возбудителя, стойкой нормализацией всех клинических показателей.

И.Н. Коротких и соавт. [17] приводят результаты лечения хронических вагинитов, вызванных Candida albicans у женщин с сахарным диабетом I–II типов. Авторы напоминают, что при сахарном диабете отмечается не только увеличение глюкозы в моче и клетках влагалищного эпителия, но и дистрофия последнего, способствующая размножению дрожжеподобных грибов, их внедрению в клетки эпителия с формированием эрозий. Выяснилось, что добавление к терапии Полиоксидония позволяет быстро и эффективно добиться коррекции иммунных нарушений, нормализовать показатели углеводного обмена и купировать клинические проявления вагинита. Клинико-иммунологические эффекты при этом сохраняются по меньшей мере до 6 мес.

Роль инфекций, передаваемых половым путем (ИППП),— Ch. trachomatis, Tr. vaginalis, M. genitalium, и прочих урогенитальных инфекций (УГИ) — U. urealyticum, M. hominis — в этиологии циститов у женщин несомненна, при этом недостаточная эффективность антибактериальной терапии, длительные и неоднократные курсы лечения приводят к еще большему угнетению факторов местного иммунитета и снижению колонизационной резистентности мочеполового тракта [18].

В связи с этим логичным стало исследование, проведенное Ю.С. Кондратьевой и соавт. [19], в которое вошли женщины с хроническим рецидивирующим циститом, протекающим на фоне урогенитальной инфекции (M. genitalium, Ch. trachomatis, U. urealyticum и M. hominis). Все пациентки получали базисную терапию, включавшую этиотропный антибактериальный препарат, инстилляции лекарственных растворов в мочевой пузырь и физиотерапевтическое лечение (комбинированную внутрипузырную и накожную лазерную терапию). С целью иммунокоррекции назначались суппозитории Полиоксидоний по 12 мг/сут интравагинально на ночь в течение первых 3 дней, затем через день, всего 20 дней.

В иммунограмме до лечения фиксировались глубокие нарушения, характерные для хронического воспалительного процесса с истощением защитных механизмов. После комплексной терапии с применением Полиоксидония было диагностировано статистически значимое увеличение концентрации Т- и В-клеток на 50,4 и 30,7% соответственно (р<0,05), повышение уровня Т-хелперов в 2,5 раза (р<0,05), с одновременным снижением уровня Т-киллеров в 1,5 раза (р<0,05). Наряду с этим отмечалось восстановление нормальных уровней иммуноглобулинов, что проявилось снижением концентрации IgG и IgA в 1,5 и 1,9 раза (p<0,05), соответственно, при этом показатель ЦИК уменьшился на 22,9% (p<0,05) и достиг нормы. Регистрировалась активация фагоцитарного звена иммунитета, что проявилось в увеличении показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста на 75,1 и 27,2% соответственно (р<0,05). Восстановление иммунного гомеостаза коррелировало со стойким купированием клинической симптоматики хронического цистита, ассоциированного с урогенитальной инфекцией. Это, по мнению авторов, позволяет наиболее полно охватить все звенья патогенеза заболевания и привести к успеху лечения.

С этим заключением совпадают данные А.И. Неймарк и соавт. [20], обследовавших больных с комбинацией воспаления гениталий и нижних мочевых путей. Реакция на классическую схему терапии воспаления нижних мочевых путей или только гениталий, как утверждают авторы, была недостаточна. Последующая за антибактериальной иммуномодулирую-

щая терапия для повышения мукозального иммунитета препаратом Полиоксидоний позволяет быстрее купировать синдром тазовой боли, достичь полной элиминации патогенных и условно-патогенных возбудителей как из полости матки, так и из мочевого пузыря.

ПОЛИОКСИДОНИЙ В ТЕРАПИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ И ИНОЙ ВИРУСНОЙ ПАТОЛОГИИ ГЕНИТАЛИЙ

Известно, что кофакторами в развитии эпителиальных неоплазий, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются нарушения клеточного и гуморального иммунитета эпителия [21], при этом экспрессируемый высокоонкогенными типами ВПЧ онкобелок Е7 вызывает иммуносупрессию на местном уровне при переходе вируса в стадию интегративной инфекции и создает благоприятные условия для размножения условно-патогенной и патогенной микрофлоры, присоединения воспалительного компонента [22]. Таким образом, эффективное лечение инфекций влагалища преследует не только очевидные тактические задачи купирования клиники воспаления, но и стратегическую цель снижения риска реализации онкогенного потенциала ВПЧ.

В этом направлении было выполнено исследование И.Н. Кононовой и соавт. [23] по изучению клинической эффективности препарата Полиоксидоний при комплексном лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) 1-й степени, ассоциированной с ВПЧ. У пациенток преимущественно были выявлены высокоонкогенные типы ВПЧ-16 и -18 и их комбинации с другими типами. Изменения местного иммунитета характеризовались значительным увеличением показателей провоспалительного цитокина ИЛ-1β и фактора ФНО, показатели slgA, противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и интерферонового статуса (ИФН-α и ИФН-γ), напротив, были значительно снижены. Изучаемые параметры локального иммунитета после курса терапии показали отчетливую положительную динамику: уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО снизились в 7,25 и 1,54 раза, значения ИЛ-10, интерферонов повысились до нормативных. Деструктивное лечение в виде аргоноплазменной аблации потребовалось только 56,6% пациенток после лечения Полиоксидонием и 100% больных группы сравнения. Кроме того, у всех пациенток, получавших Полиоксидоний, эпителизация происходила в течение 3 нед без каких-либо осложнений, элиминация вируса наступила при контрольном исследовании через 6 мес у 80% пациенток, рецидивов не было. В группе же сравнения в нескольких случаях имели место воспалительные осложнения, стойкая персистенция вируса наблюдалась у половины женщин.

С.И. Роговская и соавт. [24-26] в результате се-

рии наблюдений выяснили, что в когорте пациенток, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, при условии использования Полиоксидония имеет место значительное, на 31,2%, улучшение показателя ВПЧ-теста по сравнению с группой без Полиоксидония. У всех пациенток, получавших Полиоксидоний, цитологическая картина соответствовала LSIL, а по результатам скрининга через 12 мес на 10% реже определялись патологические изменения в онкоцитологической картине по сравнению с группой динамического наблюдения. Кроме того, иммуногистохимический маркер ранней стадии развития неопластических процессов шейки матки циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) был положительным у меньшего числа пациенток в случае использования в их лечении Полиоксидония.

Элиминацию ВПЧ высокоонкогенных типов на фоне радиоволновой деструкции CIN I–II и последующего лечения Полиоксидонием Е.А. Чулкова и соавт. [27] наблюдали в 80% случаев.

Микст-инфекция (ВПЧ и кандидоз) в сочетании с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) 1-3-й степени были предметом изучения С.Л. Сергеевой и соавт. [28]. После лечения значительное клиническое улучшение отмечалось у 70% пациенток, улучшение состояния наблюдалось у 20%, и только у 10% женщин заметного клинического эффекта не было. В результате традиционной терапии значительное клиническое улучшение наступило лишь у 55% больных, улучшение симптоматики — у 13,5%, заметного эффекта не отмечено у 31,5% пациенток. Через 3 мес после лечения при кольпоскопическом исследовании более благоприятная картина наблюдалась в группе с Полиоксидонием, кроме того, у этих пациенток были зафиксированы тенденция к нормализации или полное восстановление нормативных показателей клеточного и гуморального иммунитета.

В свою очередь И.А. Тузанкина и соавт. [29] свидетельствуют, что при персистирующем течении латентной папилломавирусной инфекции (ПВИ) шейки матки применение Полиоксидония приводило к модуляции иммунного ответа — об этом свидетельствовали повышение уровня ФНО а в сыворотке крови и прекращение выделения вируса папилломы человека (ВПЧ) 16-го и 18-го типов со слизистой цервикального канала в 78,1% случаев, т.е. достоверно чаще, чем при использовании других иммуномодулирующих средств. Авторы справедливо заключают, что Полиоксидоний при персистирующем течении латентной ПВИ шейки матки у женщин является патогенетически обоснованным средством повышения эффективности лечения.

Возможность комбинации Полиоксидония с озонированным маслом в терапии ВПЧ-ассоциированной патологии рассматривают К.В. Минкевич и соавт. [30]. В данном случае ярко проявляется уникальная

способность Полиоксидония сочетаться практически с любыми лекарственными препаратами в любых формах.

Не столь прогностически неблагоприятным в сравнении с ВПЧ, но чрезвычайно актуальным является инфицирование полового тракта вирусом герпеса, в лечении которого также нашел свое место Полиоксидоний [31]. После завершения лечения генитального герпеса ремиссия была достигнута в 90% случаев, значительное улучшение — в 85% случаев, продолжительность безрецидивного периода возросла в среднем в 3,5 раза, кроме того, у 70% пациентов произошло сокращение продолжительности последующего рецидива инфекции. С точки зрения лабораторного мониторинга, явления относительного лимфоцитоза, эозинофилопения, моноцитопения у большинства пациенток купировались, наступала нормализация содержания СD4+ лимфоцитов, сывороточного IgM, показателя завершенности фагоци-

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются, как правило, результатом неадекватного лечения инфекций, локализованных во влагалище, цервикальном канале, часто на фоне ослабленной иммунной защиты. Осложненное течение ВЗОМТ характеризуется формированием абсцессов, требующих массивной комплексной терапии в сочетании с хирургическими вмешательствами, поскольку создается угроза не только здоровью, но и жизни больной. Эффективная коррекция иммунитета, таким образом, является важнейшей задачей в лечении данной категории больных.

В.А. Демиденко и соавт. выяснили, что Полиоксидоний и Цыгапан нормализуют уровни CD25+ и CD95+ лимфоцитов, концентрацию в плазме крови ИЛ-I, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и C4-компонента системы комплемента у пациенток с осложненным хроническим сальпингоофоритом, которым проводилось лапароскопическое вмешательство с целью дренирования пиосальпинкса и санации малого таза [32]. Высокая эффективность терапии Полиоксидонием у данной иммунокомпрометированной группы свидетельствует о высоком лечебном потенциале препарата, который максимально проявляется при патогенетически обоснованной комбинации с базисным лечением.

Еще одним существенным эффектом Полиоксидония является его доказанное нормализующее влияние на прооксидантно-антиоксидантный статус пациенток, существенно страдающий в условиях острого воспалительного процесса.

И.А. Лапина и соавт. [33] также обследовали

62 пациенток в возрасте от 23 до 44 лет с обострением хронического двухстороннего сальпингоофорита, формированием одно- или двухсторонних гнойных тубоовариальных образований. 1-я группа состояла из 32 женщин, которым дополнительно назначили Полиоксидоний, 2-я группа (сравнения) включила 30 пациенток, получавших стандартное лечение (хирургическое и антибактериальное). Контрольная группа — 40 здоровых женщин репродуктивного возраста, не имеющих острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний любой локализации на момент обследования. Клиническая эффективность хирургического лечения в сочетании с терапией, включающей Полиоксидоний, проявилась в быстрой детоксикации, купировании болевого синдрома, достижении нормотермии, исчезновении при контрольных УЗИ признаков наличия свободной жидкости в малом тазу. Позитивные лабораторные изменения выражались в значительном снижении лейкоцитоза периферической крови и палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы, нормализации СОЭ, показателей острофазовых белков. Иммунный эффект имел характер модуляции, что проявлялось в повышении исходно сниженных и, напротив, в снижении первоначально высоких уровней IgA и slgA в слизи цервикального канала. Параллельно с этим было четко задокументировано повышение эффекторных свойств нейтрофилов цервикального секрета на фоне использования Полиоксидония.

Включение Полиоксидония в комплексное лечение абсцедирующих форм сальпингоофорита использовали В.А. Лебедев и соавт. [34]. Параллельно с антибактериальной, детоксицирующей, анальгетической, дезагрегантной терапией практиковалась следующая схема применения Полиоксидония. Для купирования острого воспалительного процесса в первые два дня Полиоксидоний назначали по 6 мг внутримышечно каждый день, в последующие дни (с 3-го по 11-й) — по 6 мг через день, на фоне этого лечения проводилось пунктирование гнойных образований под контролем УЗИ. После курса лечения были отмечены быстрый клинический эффект, статистически достоверное повышение ранее значительно сниженных показателей CD3+, CD4+ лимфоцитов. С этим согласны и другие исследователи [35-37].

Л.Е. Смирнова [38] наряду с важными иммунологическими эффектами терапии Полиоксидонием в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов отмечает фармако-экономические преимущества его использования. Применение препарата у пациенток с обострением хронического воспаления позволило сократить их пребывание в стационаре на 6,8±0,6 дня, оно составило 5,6±0,4 дня, тогда как больные, получавшие только стандартную терапию без иммуно-

коррекции, находились в стационаре 12,5±0,7 дня. Во время дальнейшего наблюдения в течение 6-12 мес у всех пациенток после комплексного лечения с применением Полиоксидония не было рецидивов, а также восстановились секреторная, менструальная и репродуктивная функции. Таким образом за счет эффективной терапии было достигнуто сокращение дней нетрудоспособности, уменьшен объем использованных лекарственных препаратов, снижены общие затраты на лечение.

Чрезвычайно интересны результаты наблюдательного исследования, предпринятого Н.А. Щукиной и соавт. по выяснению роли иммунокорригирующей терапии в комплексной терапии пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий [39]. Целью работы был анализ структуры гинекологических заболеваний, при которых назначалась иммунокорригирующая поддержка препаратом Полиоксидоний, определение предпочтений назначения лекарственной формы препарата (суппозитории 12 мг или лиофилизат 6 мг) и оценка клинической эффективности на основании анкетирования врачей. В программу были включены обезличенные данные 8975 женщин из различных регионов России. Авторами сделаны важные выводы, опирающиеся на огромный фактический материал, подвергнутый современной статистической обработке. В частности, убедительно доказано, что Полиоксидоний хорошо переносится, практически не вызывает побочных эффектов и привыкания, имеет удобный режим приема один раз в сутки, совместим с любыми схемами лечения. Препарат можно назначать без исследования иммунного статуса в острой фазе воспалительного процесса гениталий любой локализации, а также при обострении хронических воспалительных заболеваний. При лечении воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта (вагиниты, цервициты) оптимально использование препарата в форме суппозиториев 12 мг. При лечении ВЗОМТ наиболее эффективен лиофилизат 6 мг. Пациенткам с острыми ВЗОМТ/обострением хронических ВЗОМТ, не получившим иммунокорригирующую терапию в стационаре, целесообразно ее провести в амбулаторных условиях. На этапе реабилитации и при хронических воспалительных процессах гениталий удобно и целесообразно применять препарат в виде суппозиториев.

Особое место среди ВЗОМТ занимает хронический эндометрит (ХЭ), наносящий существенный урон репродуктивной функции женщин, что проявляется в бесплодии, невынашивании беременности, неудачах экстракорпорального оплодотворения. Патогенез ХЭ сложен, в него вовлечены не только микробная инвазия, токсические повреждения, но и метаболические расстройства, иммунологический дисбаланс, ведущие к стойкой утрате эндометрием своих структурно-функциональных свойств. В связи

с этим способность Полиоксидония усиливать цитотоксичность натуральных киллеров, увеличивать образование антител, а также его антиоксидантное и детоксикационное свойства имеют важное значение в комплексной терапии хронического эндометрита [40].

Л.П. Сизякиной и соавт. было показано [41], что включение в комплексную терапию хронического рецидивирующего эндометрита Полиоксидония способствует быстрому купированию клинических симптомов, нормализации морфологической структуры и эхографической картины эндометрия, полной элиминации или снижению активности инфекционных агентов и нормализации показателей иммунного статуса. Последнее проявляется в нормализации числа Т-лимфоцитов с субпопуляциями и, следовательно, иммунорегуляторного индекса, в повышении стимулированной микробицидной активности нейтрофилов. В конечном счете все это приводит к достижению основной клинической задачи — восстановлению репродуктивной функции пациенток.

Это подтверждается исследованиями Н.М. Калининой [42], которая проводила 47 пациенткам с ХЭ и бесплодием терапию Полиоксидонием в дозе 12 мг в суппозиториях (ректально или вагинально) в течение месяца — 15 введений через день. Результатом стала нормализация показателей системного иммунитета: 1) соотношение субпопуляций NK-клеток приблизилось к норме; 2) цитотоксическая активность NK-клеток снизилась и пришла в норму; 3) уменьшилась спонтанная продукция провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α — ФНО α, интерлейкина-6 — ИЛ-6). Клинически наиболее значимым стало наступление беременности у 19 из 47 женщин (40,4%), что для такой упорно текущей патологии, как ХЭ, является прекрасным результатом. Особую группу в рамках данного исследования составили 36 пациенток с аутоиммунным эндометритом (АИЭ), характерными чертами которого было не только исходное повышение количества В-лимфоцитов и плазматических клеток в эндометрии, но и достоверное увеличение количества аутореактивных В-лимфоцитов с фенотипом CD19+CD5+ лимфоцитов и аутореактивных В-лимфоцитов памяти CD5+CD27+. Учитывая особенности данной группы, женщинам была назначена следующая терапия: Полиоксидоний 6 мг внутримышечно через 2 дня на третий, всего 15 инъекций и Метипред 4 мг в течение месяца. В итоге уровни В-лимфоцитов, субпопуляции NK и их цитотоксическая активность пришли в норму, наступление беременности было зафиксировано у 33,3% женщин.

Полиоксидоний отлично зарекомендовал себя в комплексе с экстракорпоральной антибиотикопрофилактикой в процессе восстановления эндометрия после больничного аборта [43]. Их совместное при-

менение не только привело к эффективной элиминации патогенов из полости матки, но и способствовало сохранению нормальных значений экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона, сохранению генеративной функции и наступлению желанной беременности в течение 1,5 лет.

Таким образом, полученные различными авторами данные свидетельствуют о том, что для сокращения сроков нормализации клинико-лабораторных показателей и достижения длительной ремиссии при гнойных воспалительных заболеваниях органов малого таза, включая гнойные тубовариальные опухоли, патогенетически обоснованным может считаться включение в комплекс лечения наряду с хирургическим вмешательством, антибактериальной и антикоагулянтной терапией — Полиоксидония, обеспечивающего коррекцию нарушений локального и системного иммунитета, вносящего вклад в детоксикацию и антирадикальную защиту.

ПОЛИОКСИДОНИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Полиоксидоний нашел свою нишу в лечении заболеваний, не связанных напрямую с инфекцией. Так, иммунологическое обследование больных миомой матки [44], проведенное через две недели после лечения Полиоксидонием, выявило нормализацию показателей популяционного состава и параметров активации периферических Т-лимфоцитов, функционального состояния В-лимфоцитов и нейтрофилов. Наибольшее влияние данный препарат оказал на динамику показателей CD38+ лимфоцитов в периферической крови. Отмечено снижение их индивидуальных уровней в ряде случаев в 2-5 раз, среднее значение уменьшилось с 31,6±2,9 до 20,7±4,8%, что соответствует нормативным значениям и служит благоприятным прогностическим признаком в плане роста опухоли. Все больные отмечали улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, отсутствие заболеваемости острыми респираторными инфекциями в течение 12-18 мес по окончании лечения. Фиксировались нормализация менструальной функции, исчезновение болевого синдрома. Ни у одной больной в течение 12 мес динамического наблюдения не было отмечено увеличения размеров имеющихся и образования новых миоматозных узлов, а у двух пациенток произошла регрессия единичных межмышечных узлов. Аналогичные данные были получены и в последующих исследованиях [45].

В свою очередь Н.В. Юдина и соавт. [46] обосновывают применение иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием у женщин репродуктивного возраста для реабилитации после органосохраня-

№ 2 (71) 2022

ющей операции по поводу миомы матки. В исследование вошли 163 пациентки 3 категорий (групп): со стабильной, быстрорастущей миомой и опухолями с признаками деструктивных изменений. Во 2-й и 3-й группах имели место отклонения в уровнях иммуноглобулинов трех основных классов — А. М. G. содержании естественных аутоантител к белкам S-100, MP-65, ОБМ, АСВР. Всем больным была произведена миомэктомия лапаротомным доступом, в комплекс лечебных мероприятий, выполненных пациенткам 2-й и 3-й групп, входила иммуномодулирующая терапия Полиоксидонием внутримышечно по 6 мг один раз в сутки ежедневно в течение первых трех дней, затем по 6 мг один раз в сутки, через день, курсом 6 дней, а затем применялись ректальные суппозитории по 12 мг один раз в сутки, в течение 10 дней. На фоне приема Полиоксидония у пациенток 2-й и 3-й групп нормализовались показатели биохимического анализа крови, содержание ревматоидного фактора, антистрептолизина-О и С-реактивного белка. Показатели аутоантител к белкам S-100, ОБМ, АСВР, МР-65 в крови женщин достигли нормативных значений. После миомэктомии детородная функция была восстановлена у 89,6% пациенток, рост новых узлов был зафиксирован только у 3% женщин. Авторы делают обоснованный вывод о том, что для улучшения репаративных процессов в организме в послеоперационном периоде v пациенток с клинической картиной быстрого роста миоматозных узлов и деструктивными изменениями в опухоли на фоне гипо- и гиперреактивного состояния иммунитета целесообразно проводить иммуномодулирующую терапию препаратом Полиоксидоний.

Болевой синдром, ассоциированный с ретенционными кистами и их лапароскопической энуклеацией с проведением термического гемостаза, был эффективно купирован назначением в послеоперационном периоде Полиоксидония И.А. Петровым и соавт. [47]. Кроме того, данный способ реабилитации минимизировал последствия повреждения яичников, способствовал сохранности уровней овариальных гормонов, профилактике нарушений менструальной и репродуктивной функций.

Примером эффективного комбинирования Полиоксидония и преформированных лечебных факторов является [48] его использование в комплексе с озонотерапией у беременных после экстракорпорального оплодотворения. Авторы показали, что предлагаемая методика улучшает формирование и функционирование сосудистой сети фетоплацентарного комплекса через нормализацию исходно сниженного сосудистого эндотелиального фактора роста, нормализует баланс субпопуляций Т-лимфоцитов, снижает содержание провоспалительных цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов в крови. Все это в совокупности дает возможность



системно влиять на регулирующие системы сократительной деятельности матки у женщин и предотвращать преждевременные роды — частое осложнение гестационного процесса у данной категории пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ исследований, связанных с применением Полиоксидония, свидетельствует о высокой эффективности его включения в комплексное лечение значительного спектра в первую очередь инфекционновоспалительных заболеваний у женщин. Иммуномодулирующая способность, детоксицирующий эффект, антиоксидантный потенциал как нельзя лучше соответствуют сложному патогенезу воспаления. Наличие препарата в виде нескольких лекарственных форм позволяет модифицировать курсы лечения в зависимости от особенностей патологического процесса, в частности переходить с внутримышечных введений на вагинальные суппозитории, обеспечивая преемственность лечебного процесса при переходе с госпитального этапа на амбулаторный. Известная комбинаторность — также преимущество Полиоксидония, поскольку предполагает его использование в сочетании с практически любыми лекарственными препаратами и физическими факторами. Доказанное многолетним опытом отечественных врачей отсутствие аллергических реакций, мутагенных и иных неблагоприятных влияний, а также существенная фармакоэкономическая целесообразность назначения Полиоксидония являются залогом не только эффективного, но и безопасного его применения в широкой гинекологической практике.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний. *Peecmp лекарственных средств*. 2018. URL: https://www.rlsnet.ru/. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Polioksidoniy. *Reestr lekarstvennykh sredstv* [Instructions for medical use of the drug Polyoxidonium. Register of medicines]. 2018. URL: https://www.rlsnet.ru/.
- **2.** Кузнецова И.В., Рашидов Т.Н. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. *Гинекология* 2016; 18(5): 26–31. Kuznetsova I.V., Rashidov T.N. Place of immunomodulators in the treatment of pelvic inflammatory diseases. *Ginekologiya* 2016; 18(5): 26–31.
- 3. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С., Атауллаханов Р.И., Хаитов Р.М., Петров Р.В. Производные поли-1,4-этиленпиперазина, обладающие иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью. Патент РФ 2073031. 1997. Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Ivanova A.S., Ataullakhanov R.I.,

- Khaitov R.M., Petrov R.V. *Derivatives of poly-1,4-ethylenepiperazine* showing immunostimulating, antiviral and antibacterial activity. Patent RU 2073031.1997.
- **4.** Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекций нижнего отдела урогенитального тракта у женщин. *Гинекология* 2019; 21(1): 69–74, https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1. 190220. Dikke G.B., Ostromensky V.V. Immunomodulators use in a treatment of lower urogenital tract infections in women. *Ginekologiya* 2019; 21(1): 69–74, https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190220.
- **5.** Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов. *Гинекология* 2011; 13(3): 55–59. Zolotov I.S., Ostromensky V.V. Therapy of inflammatory diseases of the female genital organs: the possibilities of immunomodulators. *Ginekologiya* 2011; 13(3): 55–59.
- **6.** Лебедев В.А., Пашков В.М. Современные принципы терапии кольпитов. *Трудный пациент* 2011; 9(8–9): 12–16. Lebedev V.A., Pashkov V.M. Current approaches for treatment of colpitis. *Trudnyj pacient* 2011; 9(8–9): 12–16.
- 7. Гизингер О.А., Летяева О.И. Возможности коррекции иммунобиологических дисфункций нижнего отдела репродуктивного тракта. Вестник Челябинского государственного университета 2013; 7: 12–13. Gizinger О.А., Letyaeva О.І. Possibilities of correction of immunobiological dysfunctions of the lower part of the reproductive tract. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta 2013; 7: 12–13.
- **8.** Джалилова А.Н., Джалилова Д.Н., Какваева С.Ш. Комплексная терапия женщин репродуктивного возраста с урогенитальной хламидийной инфекцией. *Уральский медицинский журнал* 2017; 3: 77–81. Dzhalilova A.N., Dzhalilova D.N., Kakvaeva S.Sh. Combined therapy of reproductive-age women with urogenital chlamydia infection. *Ural'skij medicinskij zurnal* 2017; 3: 77–81.
- **9.** Юрьев С.Ю., Евтушенко И.Д., Огородова Л.М., Радионченко А.А. Полиоксидоний и гепон в лечении хронического урогенитального хламидиоза при планировании беременности. Бюллетень СО РАМН 2005; 25(2): 112–116. Yuriev S.Y., Evtushenko I.D., Ogorodova L.M., Radionchenko A.A. Polyoxidonium and hepon at treatment of chronic urogenital chlamydiosis at pregnancy planning. Byulleten' SO RAMN 2005; 116 (2): 112–116.
- **10.** Летяева О.И., Гизингер О.А. Терапия урогенитальных микстинфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы. Гинекология 2014; 16(6): 16–20. Letyaeva O.I., Hisinger O.A. Treatment of urogenital mixed infection in women of reproductive age: current state of problem. Ginekologiya 2014; 16(6): 16–20.
- 11. Летяева О.И., Гизингер О.А. Место иммунокоррегирующих препаратов в терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с оппортунистическими микроорганизмами. Уральский медицинский журнал 2013; 7: 163–168. Letyaeva O.I., Giesinger O.A. Place immunocorrective drugs in the treatment of inflammatory diseases of the urogenital tract, associated with opportunistic pathogens. Ural'skij medicinskij zurnal 2013; 7: 163–168.
 - 12. Коджаева М.Х., Подзолкова Н.М., Кулаков А.В., Наза-

- рова Е.К., Созаева Л.Г. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта. Медицинский вестник 2007; 17: 11. Kodjaeva M.H., Podzolkova N.M., Kulakov A.V., Nazarova E.K., Sozaeva L.G. Polyoxidonium in the complex therapy of recurrent infections of the urogenital tract. Meditsinskiy vestnik 2007; 17: 11.
- 13. Шульженко А.Е. Инфекции урогенитального тракта: стратегия иммунной коррекции. Женская консультация 2016; 3: 15. Shulzhenko A.E. Infections of the urogenital tract: strategy of immune correction. Zhenskaya konsul'tatsiya 2016; 3: 15.
- 14. Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. Consilium Medicum 2016; 18(6): 87-93. Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed urogenital infections in women: correction strategy of mucosal immunity. Consilium Medicum 2016; 18(6): 87-93.
- 15. Гизиаттулина Д.Н. Клинико-иммунологические ocoбенности течения и диагностики хронических вульвовагинитов у девочек дошкольного и младшего школьного возраста. Казанский медицинский журнал 2007; 88(2): 147-150. Gizatullina D.N. Clinico-immunological peculiarities of course and diagnosis of chronic vulvovaginitis in girls of pre-school and earlyschool ages. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal 2007; 88(2): 147–150.
- 16. Зиядуллаев У. Х. Применение полиоксидония при рецидивирующем кандидозном вульвовагините у девочекподростков. Уральский медицинский журнал 2013; 4: 57-59. Ziyadullaev U.Kh. Application of polioxidonium in vulvovaginal candidiasis in adolescent girls. Ural'skij medicinskij zurnal 2013; 4: 57-59.
- 17. Коротких И.Н., Анисимова Т.В., Бригадирова В.Ю. Особенности лечения хронических кольпитов у женщин с сахарным диабетом. Вестник новых медицинских технологий 2013; 20(2): 257–261. Korotkih I.N., Anisimova T.V., Brigadirova V.Y. The features of treatment of chronic colpitis in the women with diabetes. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy 2013; 20(2): 257-261.
- 18. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D., Conti A., Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. Intern J General Med 2011; 4: 333-334.
- 19. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Желтикова Я.Д. Эффективность комплексной терапии хронических рецидивирующих циститов у женщин, протекающих на фоне урогенитальных инфекций. Российский вестник акушера-гинеколога 2014; 14(6): 94–99. Kondrat'eva Iu.S., Neimark A.I., Zheltikova Ia.D. Efficiency of combination therapy for chronic recurrent cystitis in women with urogenital infections. Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa 2014; 14(6): 94-99.
- 20. Неймарк А.И., Шелковникова Н.В., Таранина Т.С., Шарапов В.В., Раздорская М.В. Местные иммуномодуляторы в терапии сочетанных воспалительных заболеваний гениталий и нижних мочевых путей, осложненных синдромом хронической тазовой боли. Лечащий врач 2011; 11: 99-101. Neymark A.I., Shelkovnikova N.V., Taranina T.S., Sharapov V.V., Razdorskaya M.V. Local immunomodulators in the treatment of combined inflammatory diseases of the genitals and lower urinary tract complicated by chronic pelvic pain syndrome. Lechashchii vrach 2011; 11: 99-101.

- 21. Stern P.L. Immune control of human papilloma virus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. J Clin Virol 2005; 32(Suppl 1): 72-81.
- 22. Desruisseau A.J., Schmidt-Grimminger D., Welty E. Epidemiology of HPV in HIV-positive and HIV-negative fertile women in Cameroon, West Africa. Infect Dis Obstet Gynecol 2009; 2009: 810596, https://doi.org/10.1155/2009/810596.
- 23. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С., Перцова Ю.В. Значение иммуномодулирующей терапии (применение вагинальных суппозиториев) в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных неоплазий. Гинекология 2014; 16(5): 40-43. Kononova I.N., Oboskalova T.A., Voroshilina E.S., Pertsova Yu.V. The value of immunomodulatory therapy (use of vaginal suppositories) in treatment of HPV-associated neoplasia. Ginekologiya 2014; 16(5): 40-43.
- 24. Роговская С.И., Акопова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. Русский медицинский журнал. Мать и дитя 2011; 19(20): 1238-1242. Rogovskaya S.I., Akopova E.S., Kogan E.A. Improving treatment and diagnostic approaches to HPV infection of the genitals. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya 2011; 19(20): 1238-1242.
- 25. Роговская С.И., Теребнева Л.А. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. Акушерство и гинекология 2013; 2: 139-143. Rogovskaya S.I., Terebneva L.A. Clinical aspects of low-grade squamous intraepithelial lesions. Akusherstvo i ginekologiya 2013; 2:139-143.
- 26. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение). Русский медицинский журнал. Мать и дитя 2020; 3(2): 100-105, https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104. Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Regression of genital papules and mild cervical intraepithelial neoplasia during immunotherapy (clinical case). Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya 2020; 3(2): 100-105, https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104.
- 27. Чулкова Е.А., Чулкова О.В. Возможности иммуномодулирующей терапии в комплексной и монотерапии патологии шейки матки у пациенток с ВПЧ-инфекцией. Гинекология 2015; 17(2): 14–16. Chulkova E. A., Chulkova O. V. Therapeutic possibilities in treatment of cervical pathology in patients with HPV-infection. Ginekologiva 2015: 17(2): 14-16.
- 28. Сергеева С.Л., Конопля А.И., Локтионов А.Л., Быстрова Н.А., Конопля А.А. Иммуномодулирующая терапия при папилломавирусной инфекции шейки матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2006; 5(6): 85-88. Sergeeva S.L., Konoplya A.I., Loktionov A.L., Bystrova N.A., Konoplya A. A. Immune-modulating therapy of cervical papillomavirus infection. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii 2006; 5(6): 85-88.
- 29. Тузанкина И.А., Кузнецова Ю.Н., Герасимова Н.М. Состояние иммунной системы пациенток с персистирующим и транзиторным вариантами течения латентной папилломавирусной инфекции шейки матки, обусловленной онкогенными типами вируса папилломы человека. Иммунология 2005; 26(4): 222-226. Tuzankina I.A., Kuznetsova Yu.N., Gerasimova N.M. The

immune system state of women having persistent and transitory course of uterus cervix papilloma virus infections caused by human oncogenous papilloma viruses. Immunologiya 2005; 26(4): 222-226.

- 30. Минкевич К.В., Яковлев В.Г., Кучерявенко А.Н. Подходы к диагностике и леченнию папилломавирусной инфекции. Журнал акушерства и женских болезней 2004; 53(4): 62-68. Minkevich K.V., Yakovlev V.G., Kucheriavenko A.N. Methods of approach to diagnostics and conservative treatment of papillomaviral infection. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney 2004; 53(4): 62-68.
- 31. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Полиоксидоний в комплексной терапии больных рецидивирующим генитальным герпесом: клиническая и фармакоэкономическая эффективность. Вестник дерматологии и венерологии 2006; 3: 27-32. Redkin Yu.V., Odokienko A.Yu. Polyoxidonium in the combined therapy of recurrent genital herpes: clinical and pharmacological efficiency. Vestnik dermatologii i venerologii 2006; 3: 27–32.
- 32. Демиденко В.А., Конопля А.А., Гаврилюк В.П. Полиоксидоний и цыгапан в послеоперационной иммунореабилитации пациентов с осложненным хроническим сальпингоофоритом. Фундаментальные исследования 2007; 12-2: 328. Demidenko V.A., Konoplya A.A., Gavrilyuk V.P. Polyoxidonium and tsygapan in postoperative immunorehabilitation of patients with complicated chronic salningoonhoritis. Fundamental'nye issledovaniya 2007: 12-2: 328.
- 33. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гаврилов М.В., Ермоленко Н.С. Комплексный подход к лечению гнойных воспалительных заболеваний органов малого таза с применением иммуномодулирующей терапии. Гинекология 2016; 18(6): 14–19. Lapina I.A., Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Gavrilov M.V., Ermolenko N.S. A comprehensive approach to the treatment of septic pelvic inflammatory disease using immunomodulatory therapy. Ginekologiya 2016; 18(6): 14-19.
- 34. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы лечения больных с абсцедирующими формами воспалительных заболеваний придатков матки. Трудный пациент 2010;8(8):10-14. Lebedev V.A., Pashkov V.M., Klindukhov I.A. Modern principles of treatment of patients with abscessing forms of inflammatory diseases of the uterine appendages. Trudnyj pacient 2010; 8(8): 10-14.
- 35. Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Казенашев В.В. Современный подход к предотвращению осложнений при лечении воспалительных заболеваний половых органов малого таза женщин. Гинекология 2016; 18(1): 30-33. Tikhomirov A.L., Manukhin I.B., Kazenashev V.V. The modern approach to the prevention of complications in the treatment of inflammatory diseases of the genital pelvic organs. Ginekologiya 2016; 18(1): 30-33.
- 36. Хашукоева А.З., Торчинов А.М., Фириченко В.И., Смирнова Л.Е. Комплексная терапия хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов в стадии обострения с применением полиоксидония. Иммунология 2002; 23(6): 379-382. Khashukoeva A.Z., Torchinov A.M., Firichenko V.I., Smirnova L.E. Complex therapy of chronic inflammatory diseases of the internal genital organs in the acute stage with the use of polyoxidonium. Immunologiya 2002; 23(6): 379-382.
- **37.** Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний ор-

- ганов малого таза. Consilium Medicum 2011; 13(6): 49-54. Tsar'kova M.A. The use of immunomodulators in the complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs. Consilium Medicum 2011; 13(6): 49-54.
- 38. Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Consilium Medicum 2010; 12(6): 21–25. Smirnova L.E. The use of immunomodulatory therapy in the complex treatment of chronic inflammatory diseases of the internal genital organs. Consilium Medicum 2010; 12(6): 21-25.
- 39. Щукина Н.А., Виницкий А.А. Роль иммунокорригирующей терапии в комплексной терапии пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий. Гинекология 2020; 22(1): 55-58. Shchukina N.A., Vinitskiy A.A. Role of immunocorrection therapy in comprehensive treatment of patients with inflammatory diseases of female genital organs. Ginekologiya 2020; 22(1): 55–58.
- 40. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Яковчук Е.К., Дижа М.А. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы). Современная медицина: актуальные вопросы 2016; 4-5: 14-23. Rybalka A.N., Sulima A.N., Yakovchuk E.K., Dizha M.A. Chronic endometritis: the solutions to the problem (literature review). Sovremennaya medicina: aktual'nye voprosy 2016; 4–5: 14–23.
- 41. Сизякина Л.П., Алубаева Н.Г. Место иммунокорригирующей терапии в лечении хронического рецидивирующего эндометрита. Лечащий врач 2010; 11: 103-105. Sizyakina L.P., Alubaeva N.G. The place of immunocorrective therapy in the treatment of chronic recurrent endometritis. Lechashchii vrach 2010: 11: 103-105.
- 42. Калинина Н.М. Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии. Consilium Medicum 2015; 17(6): 77-80. Kalinina N.M. Chronic endometritis. Approaches to diagnosis and treatme. Consilium Medicum 2015; 17(6): 77-80.
- 43. Тихоновская О.А., Фохт О.М., Логвинов С.В. Эффективность восстановления эндометрия после больничного аборта при экстракорпоральной антибиотикопрофилактике. Бюллетень сибирской медицины 2008; 7(3): 23-27. Tikhonovskaya 0. A., Fokht O.M., Logvinov S.V. Efficiency of recovery of endometrium after legal abortion at extracorporal antibiotic prophylaxis. Bulleten' sibirskoj mediciny 2008; 7(3): 23-27.
- 44. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Анциферова Ю.В. Возможности использования полиоксидония в лечении больных миомой матки. Иммунология 2005; 26(4): 226-229. Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Posiseeva L.V., Antsifierova Yu.V. The possibilities for polyoxidonium use in the treatment of uterus myoma patients. Immunologiya 2005; 26(4): 226-229
- 45. Посисеева Л.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.В. Первый опыт применения полиоксидония в лечении больных миомой матки. Акушерство и гинекология 2006; 1(Спецвыпуск): 1-4. Posiseeva L.V., Malyshkina A.I., Sotnikova N. Yu., Antsiferova Yu. V. The first experience of using polyoxidonium in the treatment of patients with uterine fibroids. Akusherstvo i ginekologiya 2006; 1(Suppl): 1-4.
- 46. Юдина Н.В., Буянова С.Н., Гукасян С.А., Будыкина Т.С., Рижинашвили И.Д. Применение иммуномодулирующей терапии у женщин репродуктивного возраста для

реабилитации после органосохраняющей операции. *Poccuйский вестник акушера-гинеколога* 2014; 14(4): 58–62. Yudina N.V., Buyanova S.N., Gukasyan S.A., Budykina T.S., Rizhinashvili I.D. Use of immunomodulatory therapy in reproductive-aged women for rehabilitation after organsparing surgery. *Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa* 2014; 14(4): 58–62.

47. Петров И.А., Окороков А.О., Петрина Ю.В., Кадесникова Ю.А., Петрова М.С., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Репродуктивное здоровье женщин с функциональными кистами яичников и после лапароскопических цистэктомий. Сибирский медицинский журнал 2008; 23(4–1): 36–37. Petrov I.A., Okorokov A.O., Petrina Yu.V., Kadesnikova Yu.A., Petrova M.S., Tikhonovskaya O.A., Logvinov S.V. Reproductive health of women with functional ovarian cysts and after laparoscopic cystectomies. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal 2008; 23(4–1): 36–37.

48. Антонян М.И., Щедров А.А., Лазуренко В.В., Горбатовская Э.В., Мерцалова О.В. Новые подходы к профилактике преждевременных родов у беременных после экстракорпо-

рального оплодотворения. *Таврический медико-биологический вестник* 2013; 16(2–2): 9–12. Antonyan M.I., Schedrov A.A., Lazurenko V.V., Gorbatovskaya E.V., Mertsalova O.V. New aspects to prophylactics of premature delivery for pregnant women after in vitro fertilization. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* 2013; 16(2–2): 9–12.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Г.О. Гречканев, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н.Н. Никишов, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института БФУ им. И. Канта, Калининград;

А. С. Коротков, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская поликлиника № 31 Советского района г. Н. Новгорода».

Для контактов: Гречканев Геннадий Олегович, e-mail: ggrechkanev@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЕГЕТАТИВНЫХ И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

УДК 616.714/.716-001.5:004.891.3 3.1.24— неврология Поступила 08.05.2022

Ю.В. Каракулова¹, Е.А. Гольченко², Т.В. Яковлева³

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь;

²ГБУЗ «Оренбургский областной клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн», Оренбург;

³ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница», Пермь

Цель исследования — оценка взаимосвязи вегетативных и нервно-психических нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона (БП).

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 40 пациентов с болезнью Паркинсона с оценкой неврологического и психовегетативного статуса по унифицированной шкале оценки БП (UPDRS), шкале Н.В. Федоровой, А.Ю. Яблонской, опроснику Вейна, тесту Спилбергера–Ханина, шкале Бека, МоСа и ММSE. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.

Результаты. Наличие психовегетативных нарушений установлено у всех 40 обследованных пациентов с болезнью Паркинсона. В результате расчета коэффициента корреляции Спирмена выявлена статистически значимая прямая умеренная корреляционная связь вегетативных нарушений с уровнем выраженности депрессии (r=0,380, p<0,05), уровнем личностной тревожности (r=0,315, p<0,05) и баллом UPDRS часть 1 (r=0,357, p<0,05).

Заключение. Результат исследования отражает значимость оценки немоторных проявлений и требует дальнейшего поиска диагностического критерия для ранней постановки диагноза и своевременной медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; немоторные симптомы; вегетативные нарушения; нервно-психические нарушения.

THE RELATIONSHIP OF AUTONOMIC AND NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE

Y.V. Karakulova¹, E.A. Gol`chenko², T.V. Yakovleva³

- ¹"Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner» of the Ministry of Health of Russia, Perm;
- ² GBUZ "Orenburg Regional Clinical Psychoneurological Hospital of Veterans of War", Orenburg;

The aim of the study was to evaluate the relationship between disautonomia and neuropsychiatric disorders in patients with Parkinson's disease (PD).

Materials and methods. A comprehensive examination of 40 patients presenting Parkinson's disease was carried out with an assessment of the neurological and psychovegetative status according to the unified PD assessment scale (UPDRS), the N.V. Fedorova, A.Yu. Yablonskaya scale, the Wayne questionnaire, the Spielberger-Khanin test, the Beck scale, MoCa and MMSE. Statistical data processing was carried out using the Statistica 10 software.

Results. The presence of psychovegetative disorders was found in all 40 examined patients presenting Parkinson's disease. As a result of the calculation of the Spearman correlation coefficient, a statistically significant direct moderate correlation was revealed between autonomic disorders and the severity of depression (r=0.380, p<0.05), the level of personal anxiety (r=0.315, p<0.05) and the UPDRS score part 1 (r=0.357, p<0.05).

Conclusion. The result of the study reflects the importance of assessing non-motor manifestations and requires further search for a diagnostic criterion for timely diagnosis and medical correction.

Key words: Parkinson's disease; non-motor symptoms; vegetative disorders; neuropsychiatric disorders.

ВВЕДЕНИЕ

Вторым по частоте после болезни Альцгеймера нейродегенеративным прогрессирующим заболеванием является болезнь Паркинсона (БП) [1, 2]. Среди лиц старше 60 лет распространенность БП составляет 1%, у лиц старше 80 лет — 4% [3].

Клиническая картина болезни Паркинсона сочетает моторные (двигательные) и немоторные симптомы: нарушения сна, вегетативные, сенсорные и нервно-психические расстройства. Клиникопатоморфологические сопоставления и нейровизуализационные исследования показывают, что первые симптомы болезни появляются, когда количество нейронов черной субстанции снижается более чем на 50%, а содержание дофамина в полосатом теле уменьшается более чем на 80% [4].

В настоящее время вырос интерес к немоторным симптомам БП [5], поскольку они существенно влияют на качество жизни пациентов и могут приводить на развернутых стадиях к летальному исходу, следовательно, требуют своевременной коррекции. У одного пациента могут встречаться одновременно от 4 до 10 и более симптомов со стороны вегетативной нервной системы [6]. В зависимости от стадии болезни и длительности заболевания частота и выраженность вегетативных симптомов могут увеличиваться. Распространенность вегетативных нарушений при БП варьирует от 70 до 100%, часто-

та депрессии, по некоторым данным, достигает 90% [7]. При приеме противопаркинсонических препаратов кроме моторных симптомов купируются и немоторные.

Причина развития вегетативных расстройств при БП — вовлечение в дегенеративный процесс как центральной, так и периферической вегетативной нервной системы. Ведущими причинами появления широкого спектра симптомов при БП становятся как структурные, так и нейрохимические нарушения. Существенную роль в патофизиологии ряда вегетативных, сенсорных и нервно-психических проявлений играет дегенерация ядер ствола мозга с развидисфункции нейромедиаторных систем (норадренергической, серотонинергической, ацетилхолинергической, глутаматергической) и нарушением функционирования стволово-подкорковых и стволово-корковых образований мозга [5]. Патогенез когнитивных расстройств при БП сложный, связан с дефицитом таких нейротрансмиттеров, как ацетилхолин, дофамин, норадреналин, серотонин. Мало изучена серотониновая нейромедиация у пациентов с немоторными проявлениями со стороны вегетативной нервной системы при БП [8].

Важно отметить, что немоторные симптомы могут появляться за 5–25 лет до двигательного дефицита. Пример — изменение обоняния, гипосмия, или развитие депрессии. Следовательно, наиболее актуальным будет поиск самого раннего немоторного

³ GBUZ of the Perm Territory "Perm Regional Clinical Hospital", Perm

маркера. Установлено, что между двигательными, когнитивными, аффективными и поведенческими расстройствами существует взаимосвязь, потому что каждое из этих нарушений вносит вклад в выраженность функциональных нарушений [9] и, как следствие, влияет на качество жизни пациентов. В данном контексте интересна взаимосвязь между вегетативными и нервно-психическими симптомами для ранней коррекции симптомов БП и улучшения качества жизни.

Цель исследования — оценить взаимосвязь вегетативных и нервно-психических нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона с количественным содержанием серотонина периферической крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 40 пациентов с достоверным диагнозом «Болезнь Паркинсона» в возрасте от 48 до 83 лет, не имеющих тяжелой сопутствующей патологии. Исследование проведено с соблюдением биоэтических норм и стандартов, утвержденных Хельсинкской декларацией, все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

Среди обследованных было 30 женщин (75%) и 10 мужчин (25%). Клиническое обследование включало оценку жалоб, анамнеза, неврологического и соматического статуса. Все пациенты были осмотрены в период «включения». Степень двигательных нарушений оценивалась по унифицированной шкале БП (UPDRS, часть 3) и шкале оценки стадии БП по Хен-Яру. Для исследования вегетативного статуса у пациентов с БП использовались балльная шкала оценки выраженности вегетативных нарушений как объективных, так и субъективных, разработанная Н.В. Федоровой и А.Ю. Яблонской [4, 10], опросник Вейна, унифицированная шкала оценки БП (UPDRS, часть 1). Нервно-психический статус изучали при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), теста Спилбергера-Ханина, шкалы апатии, шкалы депрессии (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D). Количественное содержание серотонина в периферической крови определялось методом иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 10. С помощью критерия Шапиро—Уилка распределение результатов внутри выборки оценено как ненормальное. Для дальнейшей статистической обработки применяли методы непараметрической статистики с расчетом значения медианы (Ме) и интерквартильного размаха $[Q_1, Q_3]$. Для сравнения

двух независимых ненормально распределенных выборок использовали U-тест Манна—Уитни, а для сравнения двух зависимых выборок — тест Уилкоксона. Для выявления взаимосвязи показателей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена с количественной оценкой тесноты связи. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех обследованных пациентов сочетались классические моторные нарушения (средний балл по UPDRS (часть 3) 31,5 [23; 41]) с немоторными симптомами. Выраженность когнитивных нарушений по шкале МоСА составила 25,5 [24; 26] баллов, что соответствует легким когнитивным расстройствам; по шкале MMSE — 27,0 [25; 27] баллов. Оценка по шкале CES-D в среднем соответствовала легкой депрессии: 22,5 [16,5; 32,0] балла. При определении уровня тревоги по шкале Спилбергера-Ханина установлено, что уровень ситуационной тревожности у пациентов с БП равен 40,5 [33,5; 48,5] балла, уровень личностной тревожности — 46,5 [41; 51] баллов, что соответствует средней степени тяжести. Выраженность апатии составила 22,0 [19,5; 28,0] балла. По тесту Федоровой-Яблонской вегетативные немоторные нарушения у пациентов с БП умеренно выраженные — 11,0 [8,5; 12,0] баллов, по опроснику Вейна — 39,0 [27; 53] баллов, что говорит о выраженных вегетативных нарушениях.

Уровень серотонина в сыворотке периферической крови в группе пациентов с БП составил 146,5 [98,5; 202,0] нг/мл.

С целью определения взаимовлияния вегетативных нарушений и уровня серотонина на нервнопсихические расстройства проведен корреляционный анализ. В результате выявлена прямая зависимость между вегетативными, эмоциональными нарушениями и баллами шкалы UPDRS (часть 1). Из приведенного расчета коэффициента корреляции Спирмена можно сделать вывод, что присутствует статистически значимая прямая умеренная корреляционная связь между вегетативными нарушениями и уровнем выраженности депрессии по шкале CES-D (r=0,380, p<0,05) (рис. 1).

На рисунках 2 и 3 продемонстрирована умеренная прямая статистически значимая корреляционная связь вегетативных нарушений с уровнем личностной тревожности по тесту Спилбергера—Ханина (r=0,315, p<0,05) и баллом UPDRS (часть 1) (r=0,357, p<0,05).

Корреляционный анализ выявил отрицательную взаимосвязь между количеством нейромедиатора серотонина в периферическом кровеносном русле и степенью депрессии по шкале CES-D (r=-0.3, p<0.05), а также выраженностью вегетативных немо-

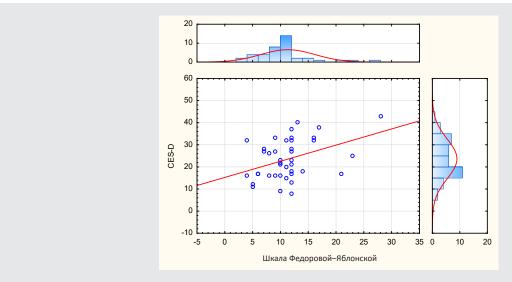


Рис. 1. Корреляционная зависимость вегетативных нарушений от степени депрессии по шкале CES-D у пациентов с болезнью Паркинсона

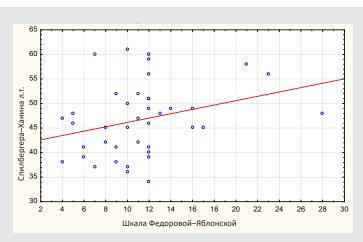


Рис. 2. Корреляционная зависимость вегетативных нарушений от степени личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина у пациентов с болезнью Паркинсона

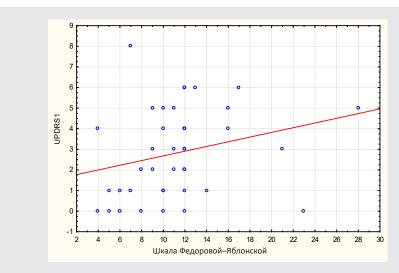


Рис. 3. Корреляционная зависимость вегетативных нарушений от балла части 1 шкалы UPDRS у пациентов с болезнью Паркинсона

торных нарушений по тесту Федоровой–Яблонской (r= -0,32, p<0,05). Анализ корреляций выявил положительную зависимость количественного содержания серотонина сыворотки крови со степенью когнитивных нарушений по шкале MMSE (r=0,45, p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ взаимосвязи вегетативных и нервнопсихических нарушений показал, что при увеличении балла UPDRS (часть 1) растет степень выраженности тревоги, депрессии и вегетативных проявлений болезни Паркинсона. Безусловно, данный факт еще раз подтверждает распространение нейродегенеративного процесса в головном мозге у пациентов с БП далеко за пределы черной субстанции и вовлечение не только дофаминергической системы, но и серотонинергической, норадренергической, холинергической и др. [8]. Интересные данные представлены в работе М.Р. Нодель по влиянию немоторных проявлений БП на качество жизни пациентов и их повседневную активность [3]. Автором была выявлена обратная зависимость степени депрессии от длительности БП, что объясняется высокой частотой депрессии на ранних стадиях болезни и дофаминергическим эффектом противопаркинсонических препаратов. В нашей работе не получено такой взаимосвязи, и с учетом течения заболевания принято считать, что депрессия нарастает вместе с прогрессированием БП. Мы определили достаточно низкое количественное содержание серотонина периферической крови у пациентов с БП относительно референсных значений показателя в норме — это свидетельствует о заинтересованности серотонинергической системы в патогенезе симптомов паркинсонизма.

Полученные нами корреляции подчеркивают, что вегетативные нарушения у пациентов с БП могут появляться на самых ранних стадиях заболевания или даже предшествовать двигательной манифестации. Например, такой гастроинтестинальный вегетативный феномен, как склонность к констипации (запорам), как правило, присутствует в анамнезе наших пациентов за 10–20 лет до установления диагноза БП [11]. Патогенетические механизмы вегетативных расстройств могут быть связаны как с периферической вегетативной недостаточностью, так и с надсегментарной дизрегуляцией вегетативной нервной системы в головном мозге [12].

Выявленные в нашей работе корреляции подтверждают известный факт, что вегетативные расстройства существенно нарушают качество жизни пациентов, оказывая более выраженное влияние на их повседневную активность, чем двигательные нарушения [13]. Корреляционная зависимость выраженности вегетативных нарушений с уровнем серотонина крови может послу-

жить основой ранней диагностики их возникновения по данному лабораторному маркеру. Сопоставление количественного содержания гуморального серотонина крови с показателями немоторных проявлений паркинсонизма обнаружило ранее предполагаемую закономерность, что нарастание степени депрессии и когнитивных нарушений сопровождается дефицитом серотонина в периферической крови. Интересны также коморбидность и корреляционная прямая зависимость степени вегетативных нарушений с депрессией и реактивной тревожностью. Это доказывает вовлеченность в процесс нейродегенерации мезолимбических и мезокортикальных отделов мозга, имеющих прямое отношение к лимбической системе человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результат исследования отражает значимость сопряженности немоторных (вегетативных и эмоциональных) проявлений с уровнем серотонина периферической крови и, следовательно, требует дальнейшего поиска диагностических критериев для наиболее ранней постановки диагноза. Кроме того, в связи с недостаточной разработанностью методов коррекции немоторных проявлений паркинсонизма требуют уточнения патогенетические механизмы формирования поведенческих, эмоциональных и вегетативных нарушений при болезни Паркинсона. Необходим дальнейший поиск лабораторных маркеров ранней диагностики заболевания. Это позволит своевременно назначить противопаркинсоническое лечение, избежать ранней инвалидизации и улучшить качество, а также длительность жизни пациентов с нейродегенерацией.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Рабаданова Е.А., Гельпей М.А., Гончарова З.А. Немоторные симптомы болезни Паркинсона, их структура и влияние на качество жизни пациентов. *Практическая медицина* 2015; 5: 111–115. Rabadanova E.A., Gelpey M.A., Goncharova Z.A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease, their structure and impact on the quality of life of patients. *Prakticheskaya meditsina* 2015; 5: 111–115.
- 2. Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2017; 11(4): 5–18, https://doi.org/10.18454/ACEN.2017.4.1. Titova N.V., Chaudhuri K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the underwater part of the iceberg. Annaly klinicheskoy i experimental'noy nevrologii 2017; 11(4): 5–18, https://doi.org/10.18454/ACEN.2017.4.1.
- **3.** Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса (с международным участием). Под ред. Иллариошкина С.Н.,

Левина О.С. М: Лакшери Принт; 2017; 381 с. Bolezn' Parkinsona i rasstroystva dvizheniy. Rukovodstvo dlya vrachey po materialam IV Natsional'nogo kongressa (s mezhdunarodnym uchastiem) [Parkinson's disease and movement disorders. Guidelines for doctors based on the materials of the IV National Congress (with international participation)]. Illarioshkin S.N., Levin O.S. (editors). Moscow: Laksheri Print; 2017; 381 p.

- 4. Яблонская А.Ю., Фёдорова Н.В. Шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Методическая разработка. М; 2011; 32 с. Yablonskaya A.Yu., Fedorova N.V. Shkala dlya otsenki vegetativnykh narusheniy u patsientov s bolezn'yu Parkinsona. Metodicheskaya razrabotka [A scale for assessing autonomic disorders in patients with Parkinson's disease. Methodical development]. Moscow; 2011; 32 p.
- 5. Никитина М.А., Жукова Н.Г., Брагина Е.Ю., Алифирова В.М., Жукова И.А., Гомбоева Д.Е., Колупаева Е.С., Жалсанова И.Ж. Клинические и патофизиологические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона. Бюллетень сибирской медицины 2019; 18(4): 222-232, https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-222-232. Nikitina M.A., Zhukova N.G., Bragina E.Yu., Alifirova V.M., Zhukova I.A., Gomboeva D.E., Kolupaeva E.S., Zhalsanova I.Zh. Clinical and pathophysiological aspects of non-motor manifestations of Parkinson's disease. Bulleten' sibirskoj mediciny 2019; 18(4): 222–232, https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-222-232.
- 6. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Schapira A.H., Stocchi F., Sethi K., Odin P., Brown R.G., Koller W., Barone P., MacPhee G., Kelly L., Rabey M., MacMahon D., Thomas S., Ondo W., Rye D., Forbes A., Tluk S., Dhawan V., Bowron A., Williams A.J., Olanow C.W. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. Mov Disord 2006; 21(7): 916-923.
- 7. Милюхина И.В. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2019; 11(2): 93-99, https://doi. org/10.14412/2074-2711-2019-2-93-99. Milyukhina I.V. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika 2019; 11(2): 93-99, https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-93-99.
- 8. Яковлева Т.В., Каракулова Ю.В., Демчук Н.Д. Особенности гуморальной серотониновой системы и немоторные проявления при болезни Паркинсона. Медицинский альманах 2017; 5: 83-86. Yakovleva T.V., Karakulova Yu.V., Demchuk N.D. Peculiarities of humoral serotonin system and non-motoric evidence of Parkinson disease. Medicinskij al'manah 2017; 5: 83-86.
 - 9. Marsh L. Болезнь Паркинсона. В кн.: Психиатрические аспек-

ты неврологических заболеваний: подходы к ведению больных. Под ред. Ликетсоса К.Г., Рэбинса П.В., Липси Дж.Р., Слэвни Ф.Р. М: МЕДпресс-информ; 2019; с. 159–179. Marsh L. Bolezn' Parkinsona. V kn.: Psikhiatricheskie aspekty nevrologicheskikh zabolevaniy: podkhody k vedeniyu bol'nykh [Parkinson's disease. In: Psychiatric aspects of neurological diseases: approaches to the management of patients]. Liketsos K.G., Rebins P.V., Lipsi Dzh.R., Slevni F.R. (editors). Moscow: MEDpress-inform; 2019; p. 159–179.

- 10. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В., Хегай О.В. Болезнь Паркинсона — сопряженность немоторных знаков с желудочнокишечными расстройствами и уровнем сывороточного галанина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020; 8: 78-82. Selyanina N.V., Karakulova Yu.V., Khegai O.V. Parkinson's disease — the association of non-motor signs with gastrointestinal disorders and serum galanin levels. Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia 2020; 8: 78–82.
- 11. Byrne K., Pfeiffer R., Quigley E. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. J Clin Gastroenterol 1994; 19(1): 11-16, https://doi.org/10.1097/00004836-199407000-00004.
- 12. Palma J.-A., Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2014; 20(Suppl 1): 94-98, https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70024-5.
- 13. Махмудов М.М., Федорова Н.В., Бриль Е.В., Гамалея А.А., Томский А.А. Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона на фоне хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра (обзор литературы). Фарматека 2019; 26(9): 21–25, https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.9.21–25. Makhmudov M.M., Fedorova N.V., Bril' E.V., Gamaleya A.A., Tomsky A.A. Autonomic disorders against the background of chronic bilateral electrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease (literature review). Farmateka 2019; 26(9): 21-25, https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.9.21-25.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Ю.В. Каракулова, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России;
- Е.А. Гольченко, врач-невролог ГБУЗ «Оренбургский областной клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн»;
- Т.В. Яковлева, врач-невролог ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница».

Для контактов: Каракулова Юлия Владимировна, e-mail: julia.karakulova@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ МЕТОДОМ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

УДК 616.61–78:616.8–092 3.1.24.— неврология Поступила 9.03.2022

А. Е. Хрулев¹, Н. А. Шиянова¹, Е. В. Жирнова², Н. Ю. Линева², Н. А. Лобанова³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минэдрава России, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

Цель — исследовать особенности церебральной гемодинамики у пациентов разных возрастных категорий, получающих терапию методом гемодиализа (ГД).

Материалы и методы. Методом ультразвуковой допплерографии проведено исследование кровотока в интракраниальных сосудах у 80 больных, получающих ГД. Пациенты разделены на 3 группы: от 18 до 44 лет (n=10), от 45 до 59 лет (n=40) и от 60 лет и старше (n=30). Показатели церебральной гемодинамики в бассейне средних мозговых артерий (CMA) сравнивались с принятыми за норму показателями для аппарата *SonoAce-8000 Ex*.

Результаты. Выделенные группы статистически значимо отличались по показателям линейной скорости кровотока (ЛСК) (S, D и M в бассейне CMA) и показателям периферического сопротивления (RI и PI в бассейне CMA). В более молодом возрасте наблюдалась тенденция к увеличению средней ЛСК М в правой СМА и нормальные показатели средней ЛСК М в левой СМА, симметричное увеличение индексов периферического сопротивления. У больных 45–59 лет выявлены тенденция к увеличению средней ЛСК М в правой СМА, нормальные показатели средней ЛСК М в левой СМА, увеличение или тенденция к увеличению индексов периферического сопротивления. В пожилом и старческом возрасте присутствовали тенденция к снижению средней ЛСК М в левой СМА, сниженные показатели средней ЛСК М в правой СМА, повышение индексов периферического сопротивления.

Средняя ЛСК в бассейне СМА в группах различалась. В третьей группе было выраженное снижение средней ЛСК в бассейне правой и левой СМА (р≤0,01). Основным паттерном мозговой гемодинамики в бассейне СМА в группе ГД-пациентов явился паттерн «затрудненной перфузии» (71,3% случаев).

Заключение. Особенности мозговой гемодинамики у ГД-пациентов более старших возрастов (среднего и пожилого возраста) характеризовались снижением показателей ЛСК и повышением периферического сопротивления, что свидетельствует о нарастании паттерна «затрудненной церебральной перфузии». Всем пациентам, длительно (более 10 мес) находящимся на ГД, показано регулярное (1 раз в год) проведение транскраниальной допплерографии.

Ключевые слова: программный гемодиализ; хроническая болезнь почек; кровоснабжение головного мозга; церебральная гемодинамика; ультразвуковая допплерография; затрудненная перфузия.

³Гемодиализный центр «ФЕСФАРМ НН», Нижний Новгород

PARTICULARITIES OF CEREBRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS RECEIVING RENAL REPLACEMENT THERAPY USING PROGRAMMED HEMODIALYSIS

A.E. Khrulev¹, N.A. Shiyanova¹, E.V. Zhirnova², N.Yu. Lineva², N.A. Lobanova³

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Nizhniy Novgorod Regional Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod;

³Hemodialysis center «FESFARM NN», Nizhny Novgorod

The aim of the study — to investigate the features of cerebral hemodynamics in patients of different age groups receiving hemodialysis (HD) therapy.

Materials and methods. Doppler ultrasound was used to study blood flow in intracranial vessels in 80 patients receiving HD. The patients were divided into 3 groups: 18-44 y.o. (n=10), 45-59 y.o. (n=40) and $60 \le y.o.$ (n=30). Cerebral hemodynamic parameters in the basin of the middle cerebral arteries (MCA) were compared with the normal values for the SonoAce-8000 Ex apparatus.

Results. The selected groups differed statistically significantly in terms of linear blood flow velocity (BFR) (5, D and M in the MCA basin) and peripheral resistance indices (RI and PI in the MCA basin). At a younger age, there was a tendency to an increase in the average LBF M in the right MCA and normal values of the average LBF M in the left MCA, a symmetrical increase in peripheral resistance indices. Patients aged 45-59 y.o. showed a tendency towards an increase in the average LBF M in the right MCA, normal values of the average LBF M in the left MCA, an increase or a tendency towards an increase in peripheral resistance indices. In the elderly and senile age, there was a tendency to a decrease in the average LBF M in the left MCA, reduced values of the average LBF M in the right MCA, and an increase in peripheral resistance indices. The mean LBF in the MCA basin differed between the groups. In group 3, there was a pronounced decrease in the mean LBF in the basin of the right and left MCA (p \leq 0.01). The main pattern of cerebral hemodynamics in the MCA basin in the group of HD patients was the pattern of "impeded perfusion" (71.3% of cases).

Conclusion. Features of cerebral hemodynamics in older HD patients (middle-aged and elderly) were characterized by a decrease in LBF and an increase in peripheral resistance, that indicates an increase in the pattern of "difficult cerebral perfusion". Regular (1 time per year) transcranial Doppler sonography is recommended to all patients being on HD for a long time (more than 10 months).

Key words: programmed hemodialysis; chronic kidney disease; cerebral circulation; cerebral hemodynamics; ultrasound dopplerography; obstructed perfusion.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа (ПГД), подвержены повышенному риску развития острых и хронических цереброваскулярных заболеваний. Так, риск инсульта у диализных пациентов как минимум в пять раз выше по сравнению с общей популяцией [1], а частота развития хронической ишемии головного мозга и ассоциированных когнитивных расстройств различной степени выраженности, по нашим данным, составляет от 75,5 до 81,4% случаев [2, 3].

Перечисленные клинические цереброваскулярные состояния у диализных пациентов протекают на фоне персистирующих изменений церебральной гемодинамики [4, 5]. Предполагается, что в основе их развития лежит воздействие на церебральное микро- и макроциркуляторное русло факторов метаболически-ангиогенного характера, формирующихся при терминальной почечной недостаточности в додиализный, междиализный периоды и во время самой процедуры гемодиализа (ГД) [6–8].

К последним, в частности, относится развитие таких ассоциированных с ГД клинических состояний, как интрадиализная гипотензия и интрадиализная гипертензия.

Вероятные хронические нарушения церебральной гемодинамики, ухудшение перфузии головного мозга в междиализный и интрадиализный периоды у ГД-пациентов могут рассматриваться как предикторы развития острых и хронических цереброваскулярных расстройств [4, 5, 7] и требуют проведения своевременных диагностических и терапевтических мероприятий.

Цель — исследовать особенности церебральной гемодинамики у пациентов разных возрастных категорий, длительное время находящихся на заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом ультразвуковой допплерографии с дуплексным сканированием проведено исследование кровотока в интракраниальных сосудах 80 больным с хронической болезнью почек V стадии, получающим в течение длительного времени (10 мес и более) заместительную почечную терапию методом гемодиализа. ГД-пациенты были разделены на три группы на основании возраста (за основу разделения взята современная классификация возрастных групп, принятая Всемирной организацией здравоохранения):

молодой возраст, от 18 до 44 лет (n=10, средний возраст 34,6±4,9 года, стаж ГД 60,2±50,9 мес);

средний возраст, от 45 до 59 лет (n=40, средний возраст 51,7±5,4 года, стаж ГД 73,4±44,2 мес);

пожилой/старческий возраст, от 60 лет и старше (n=30, средний возраст 67,5±4,8 года, стаж ГД 62,9±11,3 мес).

Оценивались показатели церебральной гемодинамики в бассейне средних мозговых артерий (СМА):

- показатели линейной скорости церебрального кровотока (ЛСК) (максимальная систолическая скорость S, конечная диастолическая скорость D, средняя линейная скорость за сердечный цикл M);
- показатели периферического сопротивления (индекс резистентности (индекс циркуляторного сопротивления, или индекс Пурсело) RI, пульсационный индекс (индекс пульсаций, или индекс Гослинга) PI, систоло-диастолическое отношение SD) [9, 10].

С целью выявления изменений церебральной гемодинамики ее параметры сравнивались с принятыми нормальными гемодинамическими показателями для аппарата «SonoAce-8000 Ex» в CMA:

- максимальная систолическая скорость (CMA S) 80–131 см/с;
- конечная диастолическая скорость (CMA D) 30,1–46,3 см/с;
- средняя ЛСК за сердечный цикл (СМА М) 46,9—67,1 см/с;
- пульсационный индекс (СМА PI) 0,67–0,99;
- индекс резистентности (CMA RI) 0,46-0,62;
- систоло-диастолическое отношение (CMA SD) 1,86–3,24 [10, 11].

На основании анализа результатов допплерограмм диагностировался один из следующих выделяемых в настоящее время типов («паттернов») церебральной гемодинамики: магистральный (нормальный), поток стеноза, поток шунтирования, остаточный (коллатеральный кровоток), паттерн «затрудненной перфузии», паттерн эмболии или паттерн обкрадывания [11].

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

Обработка данных производилась в программах PSPP (2020) и JASP (Version 0.16, 2021). Проверка на нормальность метрических данных для независимых выборок осуществлялась по критерию Колмого-

рова-Смирнова. Анализируемые количественные переменные не подчинялись закону нормального распределения, поэтому применялись методы непараметрической статистики. Сравнительный анализ количественных признаков в независимых группах проводили, используя метод Краскела-Уоллиса (при р<0,05 делали вывод о том, что группы получены из разных генеральных совокупностей или генеральных совокупностей с разными медианами). При дальнейших попарных сравнениях с использованием теста Манна и Уитни учитывался эффект множественных сравнений. Применялась поправка Бонферрони, в результате чего был принят новый критический уровень значимости р≤0,01.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов молодого возраста, 18—44 лет, наблюдались тенденция (табл. 1) к увеличению средней линейной скорости кровотока (М) в правой СМА и нормальные показатели М в левой СМА (норма 46,9—67,1 см/с). Выявились симметричное увеличение индексов периферического сопротивления, а именно пульсационного индекса РІ (норма 0,67—0,99), индекса резистентности RI (норма 0,46—0,62), а также повышение систоло-диастолического отношения SD в бассейне левой СМА и нормальные уровни этого показателя в бассейне правой СМА (норма 1,86—3,24) (см. табл. 1).

На основании анализа всей совокупности индивидуальных допплерограмм в правом и левом бассейнах СМА диагностировались следующие типы мозговой гемодинамики в данной возрастной группе пациентов: поток «затрудненной перфузии» — в 11 из 20 проанализированных СМА (55%), магистральный поток — в 7 из 20 наблюдений (35%), поток «шунтирования» — в 2 из 20 обследованных СМА (10%) (см. рисунок).

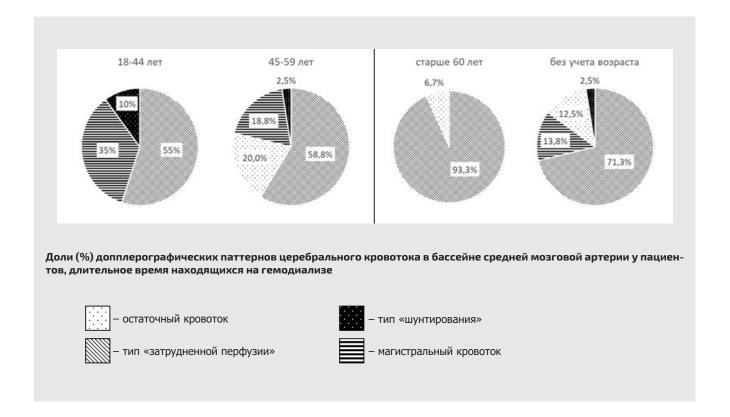
В группе пациентов среднего возраста, 45–59 лет, наблюдалась следующая картина: тенденция к увеличению средней линейной скорости кровотока (М) в правой СМА, нормальные показатели — в левой СМА (норма 46,9–67,1 см/с), нормальные показатели конечной диастолической скорости D (норма 30,1–46,3 см/с). Также отмечалось увеличение или тенденция к увеличению индексов периферического сопротивления, а именно пульсационного индекса РІ (норма 0,67–0,99), индекса резистентности RI (норма 0,46–0,62).

На основании анализа всей совокупности индивидуальных допплерограмм в правом и левом бассейнах СМА данной возрастной категории диагностировались следующие типы мозговой гемодинамики: поток «затрудненной перфузии» — в 47 из 80 проанализированных СМА (58,75%), остаточный (коллатеральный кровоток) — в 16 из 80 наблюдений (20,00%), магистральный (нормальный) поток — в 15 из 80 на

Таблица 1 Показатели церебрального кровотока в бассейне средней мозговой артерии у пациентов, получающих длительное время терапию методом гемодиализа, по данным ультразвуковой допплерографии сосудов головы и шеи

	18–44 года (n=10)			45–59 лет (n=40)				Старше 60 лет (n=30)							
Показатель	Интерке тильнь Ме разма	ьный	Min M	Max	Me	тил	рквар- ьный вмах	Min	Min Max	ax Me	Интерквар- тильный размах		Min	Max	
		25%	75%				25%	75 %				25%	75 %		
СМА левая															
S, cm/c	102	93	121	85	137	95,50	84,75	111,75	39	147	85	70	102,75	53	162
D, см/с	35	31	36	23	40	35,50	26,50	44,25	7	67	30	20,75	32,50	17	31
М, см/с	61	60	72	50	78	59	46,50	69,25	20	105	52	42,75	56,50	31	102
PI	1,18	1,09	1,24	1,03	1,25	1,02	0,90	1,10	0,77	1,56	1,14	1,04	1,23	0,77	1,39
RI	0,70	0,66	0,71	0,65	0,73	0,60	0,57	0,68	0,44	0,81	0,67	0,65	0,72	0,57	0,74
SD	3,38	2,98	3,39	2,88	3,68	2,72	2,34	3,10	1,79	5,26	3,00	2,90	3,60	2,30	3,80
СМА правая															
S, cm/c	118	94	119	80	180	96,50	86,25	109,30	41	191	74	62,30	92	55	162
D, см/с	41	36	44	17	65	37	29,50	44,25	10	72	20	20	31,25	18	48
М, см/с	72	64	75	42	112	63	54,50	72,50	23	128	45	48	54,75	35	105
PI	1,02	0,99	1,14	0,83	1,49	0,97	0,90	1,05	0,79	1,36	1,08	0,90	1,30	0,75	1,37
RI	0,64	0,63	0,70	0,63	0,78	0,63	0,60	0,66	0,56	0,78	0,66	0,64	0,70	0,56	0,75
SD	2,76	2,68	3,30	2,30	4,60	2,70	2,50	2,93	2,26	4,59	2,91	2,75	3,50	2,30	4,02

Примечания: S — максимальная систолическая скорость; D — конечная диастолическая скорость; М — средняя линейная скорость кровотока; PI — пульсационный индекс; RI — индекс резистентности; SD — систоло-диастолическое отношение.



блюдений (18,75%), поток «шунтирования» — в 2 из 80 проанализированных СМА (2,50%) (см. рисунок).

В группе 60 лет и старше (n=30) наблюдались следующие показатели линейной скорости кровотока: тенденция к снижению М в левой СМА, сниженные показатели М в правой СМА (норма 46,9-67,1 см/с), сниженные показатели конечной диастолической скорости D (норма 30,1-46,3 см/с). Также фиксировалось повышение индексов периферического сопротивления, а именно пульсационного индекса РІ (норма 0,67-0,99), индекса резистентности RI (норма 0,46-0,62).

В результате анализа всей совокупности индивидуальных допплерограмм в правом и левом бассейнах СМА данной возрастной категории диагностировались следующие типы мозговой гемодинамики: поток «затрудненной перфузии» — в 56 из 60 проанализированных СМА (93,3%), остаточный (коллатеральный кровоток) — в 4 из 60 наблюдений (6,7%) (см. рисунок).

Далее проводили сравнительный анализ методом Краскела-Уоллиса средней ЛСК у пациентов в исследованных возрастных группах — данный показатель значимо различался в системе СМА (левая СМА — h=7,66, р≤0,05, правая СМА — h=14,12, р≤0,05). Дальнейшее попарное сравнение выделенных возрастных групп между собой с использованием критерия Манна-Уитни и применением поправки Бонферрони показало, что среди пациентов 60 лет и старше чаще, чем у пациентов от 18 до 44 лет, наблюдалось выраженное снижение средней ЛСК в бассейне правой и левой СМА (р≤0,01) (табл. 2).

Попарное сопоставление возрастных групп по индексу резистентности с использованием U-критерия Манна-Уитни и применением поправки Бонферрони выявило, что данный показатель (RI) статистически значимо различался в бассейне СМА. В частности, в левой СМА — между группами от 18 до 44 лет и 45-59 лет (U=90 [103; 131], р≤0,01) и левой (U=372 [403;

460], p≤0,01) CMA — между пациентами 45-59 лет и старше 60 лет. Различия данного параметра в группах пациентов в возрасте от 18 до 44 лет и 45-59 лет (U=164 [103; 131], p>0,01), а также в группах пациентов 45-59 лет и 60 лет (U=438 [403; 460], p>0,01) в бассейне правой СМА не были статистически значимыми. Медианы и квартили индекса циркуляторного сопротивления RI (а также описанных ниже показателей кровотока) в бассейнах указанных сосудов приведены в таблице 1.

При попарном сопоставлении выделенных групп по пульсационному индексу с использованием U-критерия Манна-Уитни и применением поправки Бонферрони было выявлено, что параметр PI также статистически значимо различался в бассейне СМА: в левой СМА — между группами пациентов от 18 до 44 лет и 45-59 лет (U=102 [103; 131], p≤0,01), в правой (U=390 [403; 460], p≤0,01) между пациентами 45-59 лет и старше 60 лет. Различия РІ в группах пациентов от 18 до 44 лет и 45-59 лет в бассейне правой СМА (U=158 [103; 131], p>0,01), а также в группах 45-59 лет и старше 60 лет в бассейне левой СМА (U=410 [403; 460], p>0,01) не были статистически значимыми.

Попарное сопоставление выделенных возрастных групп по показателю систоло-диастолического отношения с использованием U-критерия Манна-Уитни и применением поправки Бонферрони показало, что параметр SD у ГД-пациентов различных возрастных групп также статистически значимо различался в бассейне СМА: в левой СМА — между группами пациентов от 18 до 44 лет и 45-59 лет (U=90 [103; 131], р≤0,01); в правой СМА — между группами пациентов 45-59 лет и старше 60 лет (U=366 [403; 460], p≤0,01). Различия SD в подгруппах 18-44 лет и 45-59 лет в бассейне правой СМА не были статистически значимыми (U=172 [103; 131], р>0,01). Различия данного параметра в группах пациентов от 45 до 59 лет и старше 60 лет в бассейне

Таблица 2 Анализ показателей церебрального кровотока в бассейне СМА у пациентов, получающих длительное время терапию методом программного гемодиализа, по данным ультразвуковой допплерографии сосудов головы и шеи

Молодой возрас		т (18–44 года)	Средний возраст (45–59 лет)	Пожилой возраст (60 лет и старше)		
CMA	левая/правая	паттерн	левая/правая	паттерн	левая/правая	паттерн	
M	N/N или ↑		N или ↑/N		N или ↓/↓		
PI	↑/↑	Формирующаяся	↑/N или ↑	«Затрудненная	†/ †	Выраженная	
RI	N или ↑/↑	«затрудненная перфузия»	N или ↑/↑	перфузия»	†/ †	«затрудненная перфузия»	
SD	N или ↑/N		N или ↑/↑		† / †		

Примечания: М — средняя линейная скорость кровотока, PI — пульсационный индекс, RI — индекс резистентности, SD — систоло-диастолическое отношение, N — норма, ↑ — повышение показателя относительно верхнего диапазона нормы, ↓ — снижение показателя относительно нижнего диапазона нормы.

левой СМА (U=454 [403; 460], p>0,01) не были статистически значимыми.

В целом, основным паттерном мозговой гемодинамики в бассейне СМА в группе пациентов, получающих гемодиализ, без учета возраста, являлся паттерн «затрудненной перфузии» (71,3% случаев) (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронические нарушения церебральной гемодинамики лежат в основе развития сосудистых когнитивных нарушений и острой цереброваскулярной патологии у ГД-больных. Установлено, что ХБП и гемодиализ являются одной из причин развития цереброваскулярных расстройств у данной категории пациентов [12].

Несмотря на признание роли почечной патологии в развитии структурных и функциональных цереброваскулярных расстройств, исследований, посвященных особенностям мозгового кровотока и описанию допплерографических паттернов церебральной гемодинамики у диализных пациентов, крайне мало. Большинство работ, описывающих ультразвуковые характеристики церебральной гемодинамики, выполнены на пациентах додиализного периода ХБП.

Выявленный в настоящей работе наиболее характерный тип мозговой гемодинамики у ГД-пациентов (без учета возраста) в бассейне СМА, паттерн «затрудненной перфузии» (более 70% случаев), по-видимому, объясняется в первую очередь патологией микроциркуляторного русла и развитием церебральной микроангиопатии.

В целом, описанные изменения церебральной гемодинамики в бассейне средней мозговой артерии у ГД-пациентов в возрасте 18-44 лет проявлялись в виде нормальных или слегка повышенных (по-видимому, компенсаторно) показателей средней ЛСК и отчетливого повышения уровня периферического сосудистого сопротивления. Такие результаты свидетельствуют о формирующемся допплерографическом паттерне «затрудненной перфузии» кровоснабжения сосудистой системы головного мозга у обследованных ГД-больных молодого возраста (см. табл. 2) и могут быть объяснены несоответствием биологического возраста сосудистого русла ГД-пациентов паспортному, широким спектром у них коморбидных состояний, ранней сосудистой кальцификацией и развитием церебральной микроангиопатии, эпизодами гемодинамической нестабильности во время самой процедуры ГД (интрадиализной гипер- и гипотензией) и другими факторами.

Необходимо отметить, что изменения церебральной гемодинамики в бассейне СМА у пациентов среднего возраста, 45-59 лет, проявлялись в виде нормальных или слегка повышенных показателей

средней ЛСК и отчетливого повышения уровня периферического сопротивления, что могло свидетельствовать о преимущественном допплерографическом паттерне «затрудненной перфузии» кровоснабжения сосудистой системы головного мозга. На фоне описанных персистирующих изменений церебральной гемодинамики вероятно развитие эпизодов гемодинамической нестабильности (интрадиализной гипотензии и гипертензии), срывов ауторегуляции церебрального кровотока во время регулярных процедур ПГД (3 раза в неделю по 4 ч и более), нарушений дренажной функции мозга на фоне стаза интерстициальной жидкости, усугубляющихся при осмотических и электролитных диализных расстройствах.

Изменения церебральной гемодинамики в бассейне СМА у ГД-пациентов в пожилом возрасте, 60 лет и старше (см. табл. 2), проявлялись в виде значительного снижения показателей средней ЛСК и выраженного повышения уровня периферического сопротивления. Это свидетельствует о допплерографическом паттерне выраженной «затрудненной перфузии» кровоснабжения сосудистой системы головного мозга обследованных больных, сформировавшемся на фоне длительного воздействия на церебральное микро- и макроциркуляторное русло классических факторов сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия) и различных специфических (ассоциированных с почечной патологией и гемодиализом) факторов цереброваскулярного риска метаболически-ангиогенного характера.

Сравнительный анализ показателей церебрального кровотока у ГД-пациентов изучаемых трех возрастных категорий показал наличие статистически значимых различий между выделенными группами по показателям линейной скорости церебрального кровотока (максимальной систолической скорости S, конечной диастолической скорости D и средней линейной скорости мозгового кровотока М в бассейне СМА), показателям периферического сопротивления (индексу резистентности RI, пульсационному индексу РІ в бассейне СМА).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, особенности мозговой гемодинамики у пациентов более старших возрастных подгрупп (среднего и пожилого возраста) характеризовались снижением линейных скоростей церебрального кровотока и повышением показателей периферического сопротивления. Это свидетельствует о нарастании паттерна «затрудненной церебральной перфузии» у более старших пациентов, получающих гемодиализ.

Всем пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек, длительно (более 10 мес) находящимся на программном гемодиализе, показана транскраниальная допплерография с целью своевременной диагностики нарушений церебральной гемодинамики и возможной коррекции терапии.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

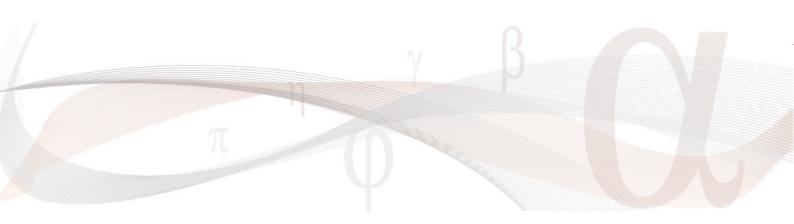
- 1. Behairy M.A., ElSadek A., Sadek M., Shaarawy A.E. Cerebral hemodynamics among non-diabetic hemodialysis patients. Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg 2019; 55: 87, https://doi.org/10.1186/ s41983-019-0126-3.
- 2. Хрулёв А.Е., Студяникова С.Ф., Ланграф С.В., Садырин Р.В., Григорьева В.Н. Когнитивные нарушения у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Неврологический вестник 2019; 51(2): 36-40. Khrulev A.E., Studyanikova S.F., Langraf S.V., Sadyrin R.V., Grigoryeva V.N. Cognitive impairment in patients on hemodialysis. Nevrologicheskiy vestnik 2019; 51(2): 36-40.
- 3. Хрулев А.Е., Толбузова Д.Д., Плохенко Е.А., Егорова П.А., Сорокоумова С.Н., Суворова О.В., Янкевич Д.С. Когнитивный статус и факторы риска когнитивных нарушений у диализных пациентов. Общая реаниматология 2020; 16(4): 21–31, https://doi.org/10.15360/ 1813-9779-2020-4-21-31. Khrulev A.E., Tolbuzova D.D., Plokhenko E.A., Egorova P.A., Sorokoumova S.N., Suvorova O.V., Yankevich D.S. Cognitive status and risk factors for cognitive impairment in dialysis patients. Obshchaya reanimatologiya 2020; 16(4): 21–31, https://doi. org/10.15360/1813-9779-2020-4-21-31.
- 4. MacEwen C., Watkinson P., Tarassenko L., Pugh C. Cerebral ischemia during hemodialysis — finding the signal in the noise. Semin Dial 2018; 31(3): 199-203, https://doi.org/10.1111/sdi.12679.
- 5. Kuipers J., Verboom L. M., Ipema K. J.R., Paans W., Krijnen W. P., Gaillard C.A.J.M., Westerhuis R., Franssen C.F.M. The prevalence of intradialytic hypotension in patients on conventional hemodialysis: a systematic review with meta-analysis. Am J Nephrol 2019; 49(6): 497-506, https://doi.org/10.1159/000500877.
- 6. Ghoshal S., O'Connell N., Tegeler C., Freedman B.I. Cerebral hemodynamics in peritoneal dialysis versus intermittent hemodialysis: a transcranial Doppler pilot study. Perit Dial Int 2021; 41(4): 417-422, https://doi.org/10.1177/0896860820953712.
- 7. Batur Caglayan H.Z., Nazliel B., Cinar M., Ataoglu E., Moraloglu O., Irkec C. Assessment of maternal cerebral blood flow velocity by transcranial Doppler ultrasound before delivery and in the early postpartum period. J Matern Fetal Neonatal Med 2019; 32(4): 584-589, https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387529.
- 8. Wolfgram D.F. Intradialytic cerebral hypoperfusion as mechanism for cognitive impairment in patients on hemodialysis. J Am

- Soc Nephrol 2019; 30(11): 2052-2058, https://doi.org/10.1681/ ASN.2019050461.
- 9. Борзунова Н.С. Ультразвуковая допплерография как метод диагностики нарушений почечной гемодинамики при хронической болезни почек и артериальной гипертензии. Уральский медицинский журнал 2013; 7: 142-149. Borzunova N.S. Doppler ultrasound as a method of diagnosis of renal hemodynamics in patients with chronic kidney disease and hypertension. Ural'skij medicinskij zurnal 2013; 7: 142–149.
- 10. Никитин Ю.М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 107(S20): 46-49. Nikitin Yu.M. Algorithm of ultrasonic diagnostics of the lesions on different functional-morphological blood supply levels in the brain. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova 2007; 107(520): 46-49.
- 11. Гайдар Б.В., Семенютин В.Б., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Транскраниальная допплерогафия в нейрохиругии. СПб: Элби; 2008; 280 с. Gaidar B.V., Semenyutin V.B., Parfenov V.E., Svistov D.V. Transkranial'naya dopplerogafiya v neyrokhirugii [Transkranialny doppler sonography in neurosurgery]. Saint Petersburg: Elbi; 2008; 280 p.
- 12. Tsai Y.H., Lee M., Lin L.C., Chang S.W., Weng H.H., Yang J.T., Huang Y.C., Lee M.H. Association of chronic kidney disease with small vessel disease in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. Front Neurol 2018; 9: 284, https://doi.org/10.3389/ fneur.2018.00284.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- А.Е. Хрулев, к.м.н, доцент, доцент кафедры нервных болезней, зам. руководителя Института реабилитации ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Н.А. Шиянова, ординатор 1-го года кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Е.В. Жирнова, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ НО «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»:
- Н.Ю. Линева, заведующая отделением гемодиализа ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», главный внештатный специалист по гемодиализу;
- Н.А. Лобанова, к.м.н., главный врач гемодиализного центра «ФЕСФАРМ НН».

Для контактов: Хрулев Алексей Евгеньевич, e-mail: alexey_khrulev@mail.ru



ХАРАКТЕРИСТИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ

УДК 616-092.16

3.1.18— внутренние болезни; 14.02.03— общественное здоровье и здравоохранение Поступила 23.12.2021

О.В. Костина, Е.А. Галова, М.В. Преснякова, В.В. Краснов

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель исследования — определение диагностической значимости биохимических отклонений в оценке тяжести течения новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Обследовано 138 пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар. В зависимости от тяжести течения заболевания больных разделили на три группы: со среднетяжелой формой COVID-19 (1-я группа), с тяжелым течением (2-я группа), с летальным исходом болезни (3-я группа). Анализировали содержание ферритина, СРБ, глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы.

Результаты. Выявлена взаимосвязь концентрации ферритина и СРБ с тяжестью состояния больных. У пациентов 2-й и 3-й групп зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня глюкозы. Максимальное повышение концентрации мочевины и креатинина обнаружено у пациентов с летальным исходом. Зафиксировано небольшое снижение уровня общего белка у пациентов 2-й и 3-й групп. У всех больных наблюдалась гипоальбуминемия, наиболее выраженная у пациентов с летальным исходом. Активность щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы возрастала только у больных 3-й группы. Активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы была повышенной во всех группах, причем степень увеличения возрастала по мере утяжеления состояния. Концентрация СРБ, ферритина, глюкозы, мочевины, креатинина, альбумина, активность аспартатаминотрансферазы коррелировали со степенью поражения легких и вероятностью летального исхода.

Заключение. Острый период COVID-19 характеризуется выраженной воспалительной реакцией, сопровождаемой изменениями биохимических показателей крови в зависимости от степени тяжести пациентов. Полученные результаты исследований свидетельствуют о полиорганном характере нарушений.

Ключевые слова: COVID-19; биохимические показатели крови; тяжесть состояния.

CHARACTERISTICS OF BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS IN THE ACUTE PERIOD OF COVID-19. DEPENDING ON THE SEVERITY OF THE PATIENTS' CONDITION

O. V. Kostina, E. A. Galova, M. V. Presnyakova, V. V. Krasnov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The purpose of the study is to determine the diagnostic significance of biochemical abnormalities in assessing the severity of the course of a new coronavirus infection.

Materials and methods. 138 patients with COVID-19 being hospitalized to the infectious diseases hospital were examined. Depending on the severity of the course of the disease, patients were divided into 3 groups: presenting a moderate form of COVID-19 (Group 1), presenting a severe course (Group 2), and prsenting a fatal outcome of the disease (Group 3). The level of ferritin, CRP, glucose, urea, creatinine, total protein, albumin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase was analyzed.

Results. The relationship between the concentration of ferritin and CRP and the severity of the patients' condition was revealed. In patients of groups 2 and 3, a statistically significant increase in glucose levels was registered. The maximum increase in the concentration of urea and creatinine was found in patients with a fatal outcome. A slight decrease in the level of total protein was recorded in patients of groups 2 and 3. All patients had hypoalbuminemia, most pronounced in patients with a fatal outcome. The activity of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase increased only in patients of group 3. The activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase was increased in every group, and the degree increased as the condition worsened. The concentration of CRP, ferritin, glucose, urea, creatinine, albumin, aspartate aminotransferase activity correlated with the degree of lung damage and the probability of death.

Conclusion. The acute period of COVID-19 is characterized by a pronounced inflammatory reaction accompanied by some changes in blood biochemical parameters depending on the severity of patients. The results of the studies indicate the multi-organ nature of the disorders.

Key words: COVID-19; biochemical parameters of blood; the severity of the condition.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время система здравоохранения продолжает испытывать серьезные нагрузки из-за распространения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В течение последнего времени ведется активный анализ маркеров тяжести состояния пациентов, включающих возраст, коморбидность, результаты компьютерной томографии, лабораторные тесты, предлагаются различные модели прогнозирования для стратификации пациентов [1, 2]. COVID-19 следует рассматривать как мультисистемное заболевание, характеризующееся полиорганным поражением [3], при этом исследование биохимического профиля пациентов может помочь оценить степень поражения того или иного органа.

Увеличение в медицинских стационарах количества пациентов, инфицированных COVID-19, требует тщательной оценки лабораторных данных, связанных с тяжестью заболевания и вероятностью летального исхода, -- это поможет оперативному выявлению пациентов с неблагоприятными рисками и своевременной патогенетически обоснованной персонализированной коррекции терапии.

Цель исследования — определение диагности-

ческой значимости биохимических отклонений в оценке тяжести течения новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования были проведены на базе инфекционного стационара Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ. В диагностике, определении степени тяжести и выборе тактики ведения больных руководствовались актуальными на период оказания медицинской помощи временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версиями № 6 (до 03.06.2020), № 7 (с 03.06.20) [4, 5]. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 12 от 26.08.20), от каждого пациента получено добровольное информированное согласие.

Обследовано 138 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, возраст участников колебался от 22 до 90 лет и в среднем составил 56,00±14,86 года. Среди обследованных больных преобладали женщины (64,4% против 35,6% мужчин, р=0,001). Всем

пациентам при поступлении сделана компьютерная томография (КТ), по результатам которой у всех больных была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. В зависимости от тяжести течения заболевания и его исходов пациенты были разделены на три группы:

1-я группа (n=102) — пациенты со среднетяжелой формой COVID-19, выписанные с улучшением после проведения комплексного лечения;

2-я группа (n=29) — больные с тяжелым течением коронавирусной инфекции, выписанные с улучшением после комплексного лечения;

3-я группа (n=7) — пациенты с тяжелым течением коронавирусной инфекции и летальным исходом.

Пациенты были госпитализированы на 8-й [6;11] день от начала болезни. При этом тяжелое течение инфекции COVID-19 ассоциировалось с более поздней госпитализацией в стационар по сравнению со среднетяжелым вариантом заболевания. Большинство пациентов имели сопутствующую патологию: артериальную гипертензию — 61% (84/138), заболевания сердечно-сосудистой системы — 23% (32/138), острые нарушения мозгового кровообращения — 3,6% (5/138), сахарный диабет 2-го типа — 29% (40/138), болезни легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) — 10% (14/138), онкологическую патологию — 10 (14/138), ревматоидный артрит — 3,6% (5/138).

Группу сравнения составили 24 условно здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту и полу.

Биохимические исследования в сыворотке крови проводили на анализаторе Indiko (Thermo scientific, Финляндия). Анализировали содержание ферритина, С-реактивного белка (СРБ), глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Статистическую обработку данных проводили с применением программы Statistika 6.0. Проверку гипотезы о распределении данных по нормальному закону осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. При описании данных рассчитывали медиану, первый и третий квартили — Me [Q1; Q3]. Статистическую значимость различий между изучаемыми показателями вычисляли с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, при множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони. Взаимосвязь между отдельными лабораторными и клиническими параметрами осуществляли методом у-корреляции. Критическая величина уровня значимости (р) принималась равной 0,05, при множественных сравнениях — 0,017.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что тяжесть течения COVID-19 сочеталась с индексом коморбидности патологии: при среднетяжелом течении инфекции 4 и более сопутствующих заболевания имелись у 3 больных (2,9%), при тяжелом — у 11 (30,6%), среди умерших — у 4 пациентов (57%).

В острый период новой коронавирусной инфекции у госпитализированных больных отмечались изме-

Таблица 1 Биохимические показатели сыворотки крови больных в острый период болезни в зависимости от тяжести COVID-19 (Me [Q25; Q75])

Показатель	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Ферритин, нг/мл	37,2 [19,2; 69,0]	254 [155; 324] ¹	294 [268; 323] ¹	310 [241; 350] ¹
СРБ, мг/л	4,14 [3,00; 6,00]	31 [16; 80] ¹	86,0 [45,6; 136,5] ^{1, 2}	117 [72; 238] ^{1, 3, 4}
Глюкоза, ммоль/л	4,83 [4,36; 5,22]	5,0 [4,5; 5,9]	5,6 [5,2; 7,0] ^{1, 2}	5,7 [4,2; 12,6] ¹
Мочевина, ммоль/л	4,57 [3,62; 5,35]	4,4 [3,6; 5,7]	5,1 [4,1; 6,7] ¹	8,1 [7,8; 23,0] ^{1, 3}
Креатинин, мкмоль/л	84,1 [76,1; 93,9]	85 [72; 105]	98 [86; 125] ^{1, 2}	104 [96; 242] ^{1, 4}
Общий белок, г/л	73,9 [71,5; 76,0]	73 [70; 76]	70,5 [66,0; 74,0] ¹	69,5 [63,0; 72,0] ¹
Альбумин, г/л	45,1 [42,8; 48,0]	36,4 [34,2; 38,2] ¹	33,4 [31,1; 34,9] ¹	28,0 [27,8; 31,0] ^{1, 3}
Щелочная фосфатаза, ед./л	75 [63; 90]	73 [54; 87]	67,5 [51,0; 84,0]	132 [130; 142] ^{1, 4}
ЛДГ, ед./л	337 [284; 371]	247 [194; 342]	323 [260; 415] ¹	363 [334; 480] ¹
АЛТ, ед./л	14,2 [11,9; 18,8]	31 [21; 45] ¹	39 [25; 72] ¹	38 [33; 53] ¹
АСТ, ед./л	18,1 [4,4; 22,5]	32 [25; 43] ¹	48 [33; 63] ^{1, 2}	53 [43; 138] ^{1, 4}

Примечания: 1 — статистическая значимость различий с показателями группы сравнения, p<0,05; 2,3,4 — статистическая значимость различий между группами пациентов 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 соответственно, p<0,017.

нения биохимических параметров крови, зависящие от тяжести течения заболевания (табл. 1).

Исследование маркеров острой фазы воспаления выявило значительное увеличение концентрации ферритина во всех трех группах пациентов по сравнению с группой сравнения (в 6,8, 7,9 и 8,3 раза соответственно). Нами была обнаружена корреляционная связь концентрации ферритина и степени поражения легких по данным компьютерной томографии $(\gamma=0.55, p=0.001)$. Оценка уровня С-реактивного белка показала, что если у пациентов со среднетяжелым течением заболевания уровень этого реактанта острой фазы воспаления возрастал в 7,5 раза по сравнению с показателем здоровых людей, то у пациентов с тяжелым течением и летальным исходом увеличение было более значимым — в 20,8 и 28,3 раза соответственно. Возрастание концентрации СРБ коррелировало со степенью поражения легких по данным КТ (γ =0,62, p=0,001) и было сопряжено с летальным исходом (γ =0,82, p=0,001).

Нами было установлено, что у обследованных пациентов ряд лабораторных показателей крови в умеренной и средней степени коррелировал с маркерами воспаления — СРБ и ферритином (табл. 2).

Повышение концентрации глюкозы наблюдалось у 23 больных (16,6%), из них только у 11 человек в качестве сопутствующего заболевания присутствовал сахарный диабет. Увеличение концентрации глюкозы в обследованной группе было сопряжено с наличием сахарного диабета 2-го типа (γ =0,66, p=0,0001). У пациентов 1-й группы не выявлено изменений концентрации глюкозы, тогда как у больных 2-й и 3-й групп зарегистрировано увеличение на 16 и 18% соответственно по сравнению с показателем в группе сравнения. Не было зафиксировано статистически значимых отличий показателя в зависимости от тяжести состояния. Отмечена корреляционная связь между уровнем глюкозы, степенью поражения легких и летальным исходом (γ =0,49, p=0,0001; γ =0,61, р=0,003 соответственно).

Статистически значимое увеличение в сыворотке крови концентрации мочевины и креатинина по сравнению с показателями в группе сравнения отмечалось только у пациентов 2-й и 3-й групп. Максимальными изменения этих показателей были у пациентов с летальным исходом: концентрация мочевины повышена на 77% по сравнению с уровнем здоровых людей, креатинина — на 24%. Обнаружено, что увеличение содержания мочевины и креатинина было сопряжено со степенью поражения легких по данным КТ (γ =0,63, p=0,0002 и γ =0,53, p=0,0001 соответственно), а также с летальным исходом (γ =1, p=0,0001 и γ =0,6, p=0,003 соответственно).

Выявлено небольшое, но, тем не менее, статистические значимое снижение уровня общего белка (на 5-6%) у пациентов 2-й и 3-й групп. У всех больных наблюдалась гипоальбуминемия, возраставшая с усугублением тяжести состояния, минимальное значение концентрации альбумина (19,7 г/л) отмечалось в группе умерших. Снижение уровня этого белка коррелировало со степенью поражения легких $(\gamma = -0.73, p = 0.00001)$ и вероятностью неблагоприятного исхода заболевания (γ = –1, p=0,0004).

Активность щелочной фосфатазы возрастала только в группе больных с летальным исходом (увеличение на 76% по сравнению с показателем здоровых людей, p=0,02). Изучение активности другого маркера тканевой деструкции — ЛДГ — выявило у пациентов с летальным исходом увеличение на 8% по сравнению с показателем здоровых людей. Среди всех обследованных больных частота встре-

Таблица 2 Результаты корреляционного анализа уровня острофазных белков и биохимических показателей сыворотки крови пациентов с COVID-19

Острофазные белки	Биохимические показатели	Коэффициент γ -корреляции	р
	Общий белок	-0,35	0,001
Форгалии	Альбумин	-0,55	0,002
Ферритин	Мочевина	0,34	0,009
	Креатинин	0,34	0,005
	Общий белок	-0,36	0,030
	Альбумин	-0,61	0,001
СРБ	Мочевина	0,37	0,001
CPB	Креатинин	0,42	0,002
	ACT	0,43	0,003
	лдг	0,59	0,002

чаемости повышенной активности ферментов маркеров повреждения печени составляла 32% пациентов для АЛТ и 40% для АСТ. Медианы активности этих ферментов были повышенными во всех группах больных, причем степень увеличения возрастала по мере утяжеления состояния пациентов. В 3-й группе активность АЛТ была выше показателя здоровых людей на 67%, АСТ — на 92%. Результаты корреляционного анализа обнаружили связь между активностью АСТ и степенью поражения легких, а также со смертностью от COVID-19 (γ =0,46, p=0,0001; $\gamma=0,83$, p=0,00007 соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало значимые изменения биохимических показателей крови по мере утяжеления состояния пациентов.

Одним из наиболее существенно меняющихся при COVID-19 лабораторных показателей является ферритин. Этот острофазный белок предлагается рассматривать как стратифицирующий биомаркер, который может способствовать принятию терапевтических решений в отношении пациентов с COVID-19 [6]. Нами было выявлено увеличение концентрации ферритина в сыворотке крови, которое прогрессировало с усугублением тяжести состояния пациентов. Возрастание содержания этого белка было сопряжено со степенью поражения легких. Ферритин является не только депо железа, но и одним из медиаторов иммунной дисрегуляции при COVID-19, оказывающим влияние на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов. В свою очередь, продукция ферритина индуцируется несколькими воспалительными стимулами, включая цитокины, такие как IL-6 — основной триггер цитокиновой бури, формируя таким образом «порочный круг» [7].

Высокую концентрацию другого реактанта острой фазы воспаления — С-реактивного белка — чаще ассоциируют с бактериальной инфекцией. Однако острый период коронавирусной инфекции также характеризовался статистически значимым прогрессирующим увеличением уровня СРБ, достигающим максимальных значений у пациентов с летальным исходом. Гиперпродукция СРБ может быть обусловлена активацией его синтеза цитокинами, включая IL-1 и IL-6 [8]. Выявленные корреляционные взаимосвязи уровня С-реактивного белка с летальным исходом и степенью поражения легких могут характеризовать тяжесть состояния пациента, а также использоваться как критерий прогноза течения заболевания [9].

Чрезмерная экспрессия провоспалительных цитокинов, высвобождаемых активированными иммунными и инфицированными клетками, способствует развитию органной дисфункции и летальности при

COVID-19 [10]. Генерализация системного воспалительного ответа была сопряжена с биохимическими изменениями в крови пациентов вследствие развития воспалительно-деструктивных процессов: обнаружены корреляционные связи между уровнями СРБ и ферритина и содержанием глюкозы, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, активностью АСТ и ЛДГ.

Одним из основных факторов риска развития тяжелого респираторного синдрома и неблагоприятного исхода COVID-19 является сахарный диабет [11], частота встречаемости которого в когорте обследованных больных была достаточно высока. Отмечавшееся у пациентов повышение уровня глюкозы может быть чревато, во-первых, тем, что сопровождается значительным выбросом медиаторов воспаления [12]. Во-вторых, усиление гликозилирования рецепторов АСЕ2 способствует внутриклеточному проникновению вируса SARS-CoV-2 и более высокой степени тяжести заболевания [13]. О роли глюкозы как маркера тяжести состояния свидетельствовали корреляционные связи между ее концентрацией, степенью поражения легких и вероятностью летального исхода. Несмотря на отсутствие значимых отличий уровня глюкозы у больных с летальным исходом по сравнению с другими пациентами, следует отметить у них максимально зафиксированные значения этого показателя на фоне имеющегося сахарного диабета (12,6-12,9 ммоль/л, n=3). При наблюдении за пациентами с COVID-19 необходимо учитывать потенциальную диабетогенность новой коронавирусной инфекции [14], поэтому больные с впервые выявленной гипергликемией должны быть внесены в группу риска развития сахарного диабета вследствие перенесенной инфекции.

Одним из органов-мишеней при COVID-19 являются почки. Наблюдавшееся у пациентов 2-й и 3-й групп возрастание содержания в крови конечных продуктов азотистого обмена — мочевины и креатинина — может быть обусловлено непосредственным поражением почек вирусом SARS-CoV-2 в связи с высокой экспрессией рецепторов АСЕ2. Другой предполагаемой причиной дисфункции почек могут быть выявленные нами ранее реологические нарушения крови у пациентов с COVID-19, обусловленные критическими изменениями деформируемости, агрегации и дезагрегации эритроцитов, которые способны привести к блокированию микроциркуляторного русла [15].

На повышение уровня мочевины в крови может оказать влияние дисфункция печени, поскольку образование этого метаболита происходит в орнитиновом цикле, протекающем именно в этом органе. Фактором, влияющим на повышение уровня мочевины в крови, является активация ренин-ангиотензинальдостероновой системы, в результате которой

происходят усиление реабсорбции мочевины и снижение ее экскреции.

Максимальные значения мочевины и креатинина были зафиксированы нами у пациентов с летальным исходом. Выявленная сопряженность увеличения концентрации мочевины и креатинина со степенью поражения легких и частотой летального исхода свидетельствует о важности этих биохимических показателей в качестве маркеров состояния тяжести пациентов с COVID-19. F. Ок и соавт. [16] показали возможность использования соотношения «мочевина/ креатинин» для стратификации риска усугубления тяжести состояния и неблагоприятного исхода течения COVID-19.

О нарушении синтетической функции печени при COVID-19 свидетельствует снижение уровня общего белка у пациентов с тяжелым течением заболевания и с летальным исходом и выявленная у всех обследованных пациентов гипоальбуминемия, прогрессировавшая с усугублением тяжести состояния. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования С.А. Болдуевой и соавт. [17], в котором также было выявлено снижение уровня альбумина по мере утяжеления состояния больных. Уменьшение концентрации альбумина, являющегося негативным острофазным белком, характерно для развития воспалений и инфекций. Выявленная нами отрицательная корреляционная связь концентраций альбумина, СРБ и ферритина свидетельствует о напряженности воспалительного ответа. Снижение синтеза альбумина в гепатоцитах может быть обусловлено его подавлением на претрансляционном уровне за счет прямого действия цитокинов, гипоальбуминемия наряду с потерей жидкости вследствие лихорадки ответственны за развитие гиповолемии, выявляемой у пациентов с COVID-19 в критических состояниях [18]. В настоящее время гипоальбуминемию предлагается рассматривать как независимый прогностический фактор неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции [15, 19]. Нами также было показано, что снижение концентрации этого белка коррелировало со степенью тяжести поражения легких по данным КТ и вероятностью летального исхода.

Полученные нами результаты изменений активности ферментов свидетельствуют о поражении печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Причины, вызывающие повреждение этого органа при COVID-19, разнообразны: это может быть и непосредственное повреждение гепатоцитов вирусом SARS-CoV-2, и развитие цитокинового шторма. Кроме того, связанные с COVID-19 такие осложнения, как респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, гипоксия и реперфузионные повреждения, усугубляют дисфункцию печени. Нельзя отрицать и возможность гепатотоксичного действия препаратов, применяемых при

лечении COVID-19 [20].

О гепатоцеллюлярном поражении у пациентов с летальным исходом свидетельствовало значительное увеличение активности щелочной фосфатазы. Активность лактатдегидрогеназы возрастала по сравнению с группой сравнения тоже только у пациентов с летальным исходом, превышая значения показателя больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (p>0,017).

ЛДГ обнаруживается во всех тканях, но наибольшее ее содержание приходится на ткани печени и сердца. Этот фермент является не только метаболическим, но и прогностическим биомаркером иммунного надзора, увеличивает выработку лактата, способствует активации иммуносупрессивных клеток, включая макрофаги и дендритные клетки, ингибированию цитолитических клеток, таких как NK-лимфоциты и цитотоксические Т-лимфоциты [21]. Повышение активности ЛДГ можно рассматривать как фактор, отражающий неблагоприятный прогноз у пациентов с тяжелым COVID-19 [22].

Увеличение активности ферментов АСТ и АЛТ у всех обследованных пациентов также могло свидетельствовать о повреждении гепатоцитов. Активность АСТ коррелировала с тяжестью поражения легких по данным компьютерной томографии. Стоит отметить, что повышение активности этого фермента у пациентов с летальным исходом происходило в большей степени, нежели АЛТ. В структуре коморбидной патологии пациентов с летальным исходом у всех была артериальная гипертензия, у 6 — ишемическая болезнь сердца в анамнезе. У всех пациентов с летальным исходом в качестве развившегося осложнения заболевания были зарегистрированы острая дыхательная недостаточность и острая сердечная недостаточность. Поскольку аспартатаминотрансфераза является маркером повреждения не только гепатоцитов, но и других клеток, включая кардиоциты, следует иметь этот факт в виду, так как у пациентов с тяжелой формой COVID-19 существует высокий риск развития острой сердечной недостаточности [23].

Таким образом, на основании полученной совокупности результатов можно заключить, что наиболее значимыми параметрами крови, отражающими степень тяжести состояния пациентов, следует считать маркеры воспаления (СРБ, ферритин, альбумин), а также повышенные уровни глюкозы, мочевины, креатинина, активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, тогда как изменения уровня общего белка и аланинаминотрансферазы оказались малоинформативны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый период COVID-19 характеризуется выраженной воспалительной реакцией, сопровождаемой изменениями биохимических показателей крови

в зависимости от степени тяжести болезни. Полученные результаты исследований свидетельствуют о полиорганном характере нарушений. Установлено, что отклонения биохимических показателей крови (концентрации СРБ, ферритина, глюкозы, мочевины, креатинина, альбумина, активности аспартатаминотрансферазы) коррелируют со степенью поражения легких и летальным исходом, что свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга данных тестов и принятия оперативных мер для предупреждения развития осложнений. Пациенты с впервые выявленной гипергликемией нуждаются в дальнейшем лабораторном наблюдении как в течение заболевания, так и в период реконвалесценции как имеющие риск развития сахарного диабета.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Marin B.G., Aghagoli G., Lavine K., Yang L., Siff E.J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanigan T., Michelow I.C. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. Rev Med Virol 2021; 31(1): 1-10, https://doi.org/10.1002/ rmv.2146.
- 2. Shi Q., Wang Z., Liu J., Wang X., Zhou Q., Li Q., Yu Y., Luo Z., Liu E., Chen Y.; COVID-19 evidence and recommendations working group. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2021; 41: 101155, https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101155.
- 3. Iwasaki M., Saito J., Zhao H., Sakamoto A., Hirota K., Ma D. Inflammation triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 augment drives multiple organ failure of severe COVID-19: molecular mechanisms and implications. Inflammation 2021; 44(1): 13-34, https://doi.org/10.1 007/s10753-020-01337-3.
- 4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). Временные методические рекомендации Минздрава России. URL: https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/ 5/28/1590682537.35655-1-117450.pdf. Profilaktika, diagnostika i lechenie novov koronavirusnov infektsii (COVID-19). Versiya 6 (28.04.2020). Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii [Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). Temporary guidelines of the Ministry of Health of Russia]. URL: https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/5/28/ 1590682537.35655-1-117450.pdf.
- 5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Временные методические рекомендации Минздрава России. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020). Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii [Prevention, diagnosis and treatment

- of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). Temporary guidelines of the Ministry of Health of Russia]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
- 6. Kappert K., Jahic A., Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. Biomarkers 2020; 25(8): 616–625, https://doi.org/10.1080/135475 0X.2020.1797880.
- 7. Gomez-Pastora J., Weigand M., Kim J., Wu X., Strayer J., Palmer A.F., Zborowski M., Yazer M., Chalmers J.J. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients — is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? Clin Chim Acta 2020; 509: 249-251, https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033.
- 8. Liu F., Li L., Xu M., Wu J., Luo D., Zhu Y., Li B., Song X., Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol 2020; 127: 104370, https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370.
- 9. Potempa L.A., Rajab I.M., Hart P.C., Bordon J., Fernandez-Botran R. Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. Am J Trop Med Hyg 2020; 103(2): 561–563, https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0473.
- 10. Shang Y., Liu T., Wei Y., Li J., Shao L., Liu M., Zhang Y., Zhao Z., Xu H., Peng Z., Zhou F., Wang X. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19. EClinicalMedicine 2020; 24: 100426, https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100426.
- 11. Iacobellis G., Penaherrera C.A., Bermudez L.E., Bernal Mizrachi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2020; 164: 108185, https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108185.
- 12. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V., Maggi P., Coppola N., Paolisso G., Marfella R. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? Diabetes Care 2020; 43(7): 1408-1415, https://doi.org/10.2337/dc20-0723.
- 13. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol* 2020; 92(7): 770–775, https://doi. org/10.1002/jmv.25887.
- 14. Rubino F., Amiel S.A., Zimmet P., Alberti G., Bornstein S., Eckel R.H., Mingrone G., Boehm B., Cooper M.E., Chai Z., Del Prato S., Ji L., Hopkins D., Herman W.H., Khunti K., Mbanya J.C., Renard E. New-onset diabetes in Covid-19. N Engl J Med 2020; 383(8): 789-790, https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688.
- 15. Карякин Н.Н., Костина О.В., Галова Е.А., Поповичева А.Н., Соснина Л.Н., Преснякова М.В., Макарова Е.В., Туличев А.А. Нарушения реологических свойств эритроцитов у пациентов с COVID-19. Медицинский альманах 2020; 3: 52-56. Karyakin N.N., Kostina O.V., Galova E.A., Popovicheva A.N., Sosnina L.N., Presnyakova M.V., Makarova E.V., Tulichev A.A. Disorders of the erythrocytes rheological properties in patients with COVID-19. Medicinskij al'manah 2020; 3: 52-56.
- 16. Ok F., Erdogan O., Durmus E., Carkci S., Canik A. Predictive values of blood urea nitrogen/creatinine ratio and other routine blood parameters on disease severity and survival of COVID-19 patients. J Med Virol 2021; 93(2): 786-793, https://doi.org/10.1002/
- 17. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С., Евдокимова Л.С., Шахбазян А.В.,

Бакулин И.Г. Новые предикторы летального исхода у пациентов с вирусной инфекцией COVID-19. Профилактическая медицина 2021; 24(9): 79-84, https://doi.org/10.17116/profmed20212409179. Boldueva S.A., Evdokimov D.S., Evdokimova L.S., Shakhbazyan A.V., Bakulin I.G. New predictors of fatal outcome in patients with COVID-19 viral infection. Profilakticheskaya meditsina 2021; 24(9): 79-84, https://doi.org/ 10.17116/profmed20212409179.

- 18. Ramadori G. Hypoalbuminemia: an underestimated, vital characteristic of hospitalized COVID-19 positive patients? Hepatoma Res 2020; 6: 28, https://doi.org/10.20517/2394-5079.2020.43.
- 19. Huang J., Cheng A., Kumar R., Fang Y., Chen G., Zhu Y., Lin S. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. J Med Virol 2020; 92(10): 2152-2158, https://doi. org/10.1002/jmv.26003.
- **20.** Wu Y., Li H., Guo X., Yoshida E.M., Mendez-Sanchez N., Levi Sandri G.B., Teschke R., Romeiro F.G., Shukla A., Qi X. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Int 2020; 14(5): 621-637, https://doi.org/10.1007/s12072-020-10074-6.
- 21. Ding J., Karp J.E., Emadi A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. Cancer Biomark 2017; 19(4): 353-363, https://doi.org/ 10.3233/CBM-160336.
 - 22. Han Y., Zhang H., Mu S., Wei W., Jin C., Tong C., Song Z., Zha Y.,

Xue Y., Gu G. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. Aging (Albany NY) 2020; 12(12): 11245-11258, https://doi.org/10.18632/ aging.103372.

23. Bader F., Manla Y., Atallah B., Starling R.C. Heart failure and COVID-19. Heart Fail Rev 2021; 26(1): 1–10, https://doi.org/10.1007/ s10741-020-10008-2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- О.В. Костина, к.б.н., старший научный сотрудник группы биохимии Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России:
- Е.А. Галова, к. м. н., заместитель директора по науке Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- М.В. Преснякова, к.б.н., старший научный сотрудник группы биохимии Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России:
- В.В. Краснов, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Костина Ольга Владимировна, e-mail: olkosta@rambler.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

СОЗДАНИЕ ЦИФРОВОГО ШАБЛОНА КАК ЭТАП РЕАЛИЗАЦИИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ГРЕБНЯ ЧЕЛЮСТЕЙ

УДК 616.716.1/.4–089.844:004.891.3 3.1.7 — стоматология; 3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия

Е.А. Дурново, А.И. Корсакова, Н.Е. Хомутинникова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель исследования — оптимизировать метод двухэтапного расщепления альвеолярного гребня (сплит-техники) путем разработки направляющего шаблона и оценить его эффективность.

Материалы и методы. 8 пациентам провели диагностику в объеме конусно-лучевой компьютерной томографии и внутриротового сканирования, предварительное цифровое планирование лечения, моделирование и печать направляющего шаблона. Выполнено 12 операций модифицированной двухэтапной сплит-техники контролируемого увеличения ширины альвеолярного гребня с помощью направляющего шаблона. Через 6 мес после костной реконструкции проведены повторная КЛКТ и гистологическое исследование костных трепанобиоптатов.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях не наблюдалось неврологических осложнений после проведения костной пластики методом расщепления альвеолярного гребня с применением направляющего шаблона. При парном сравнении средних показателей ширины альвеолярного гребня по КЛКТ до и через 6 мес после реконструкции выявлен прирост костной ткани в области вершины гребня (на 74,0±34,5%), прирост горизонтальных параметров альвеолярного гребня на уровне 1 мм от его вершины (40,7±27,1%), увеличение ширины альвеолярного гребня на уровне 3 мм (52,6±22,4%), 5 мм (45,4±19,8%). При гистологическом исследовании костных трепанобиоптатов, полученных через 6 мес из зоны реконструкции, выявлена костная ткань хорошего качества с наличием всех структурных элементов, характеризующих нормальную кость. Полученные результаты коррелируют с данными других исследований.

Заключение. Создание и использование технологических конструкций в виде индивидуального хирургического шаблона обеспечивают точность и малоинвазивность вмешательства, снижают время операции, уменьшают период взаимодействия костной ткани с агрессивными инструментами, технически облегчают выполнение костной реконструкции. Это ведет к снижению риска развития осложнений в послеоперационном периоде и делает хирургическое лечение более комфортным для пациента.

Ключевые слова: трехмерное планирование; цифровая стоматология; хирургический шаблон; направленная хирургия; костная реконструкция.

DEVELOPMENT OF A DIGITAL TEMPLATE AS A STAGE IN THE IMPLEMENTATION OF A PERSONALIZED APPROACH IN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF THE ALVEOLAR RIDGE OF THE JAWS

E.A. Durnovo, A.I. Korsakova, N.E. Khomutinnikova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to optimize the method of two-stage splitting of the alveolar ridge (split-technique) by developing a guide template and to evaluate its effectiveness.

Materials and methods. 8 patients were diagnosed using cone-beam computed tomography and intraoral scanning, preliminary digital treatment planning, modeling and printing of a guide template was carried out. 12 operations of a modified two-stage split-technique with a controlled increase in the width of the alveolar ridge using a guide template were performed. 6 months after bone reconstruction, repeated CBCT and histological examination of bone trephine biopsies were carried out.

Results and discussion. In all cases, no neurological complications were observed after bone grafting by splitting the alveolar ridge using a guide template. Pairwise comparison of the mean values of the alveolar ridge width according to CBCT before and 6 months after reconstruction revealed an increase in bone tissue in the region of the ridge apex (by $74.0\pm34.5\%$), an increase in the horizontal parameters of the alveolar ridge at the level of 1 mm from its apex ($40.7\pm27.1\%$), an increase in the width of the alveolar ridge at the level of 3 mm ($52.6\pm22.4\%$), 5 mm ($45.4\pm19.8\%$). Histological examination of bone trephine biopsies obtained 6 months after the reconstruction zone revealed good quality bone tissue presenting all structural elements characterizing normal bone. The results obtained correlate with the data demonstrated by other studies.

Conclusion. The development and use of technological structures in the form of an individual surgical template ensure the accuracy and minimal invasiveness of the intervention, reduce the time of the operation, reduce the period of interaction of the bone tissue with aggressive instruments, and facilitate the implementation of bone reconstruction technically. This leads to a reduction in the risk of complications in the postoperative period and makes surgical treatment more comfortable for the patient.

Key words: three-dimensional planning; digital dentistry; surgical template; guided surgery; bone reconstruction.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время цифровые технологии повсеместно вошли в ежедневную зуботехническую и клиническую практику врача-стоматолога и челюстно-лицевого хирурга. Они позволяют провести планирование комплексного стоматологического лечения, в том числе имплантологического, отталкиваясь от конечного желаемого результата, удаленно от пациента после сбора необходимых данных, в коммуникации со специалистами разных специальностей. Результатом подобного планирования, например, в ортопедической стоматологии является создание прототипа или макета будущих зубных протезов, которые утверждаются врачом и согласовываются с пациентом еще до начала лечения [1]. В хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии данные планирования переносятся на операцию с помощью направляющих хирургических шаблонов, которые значительно упрощают проведение манипуляции, позволяют снизить ее продолжительность и риск развития осложнений. В современной практической деятельности широко распространены шаблоны для подготовки ложа и установки дентальных имплантатов [2-4],

для проведения ортогнатических операций [5, 6]. Кроме того, все чаще разрабатываются шаблоны и для других хирургических манипуляций, например, резекции верхушки корня [7], забора десневых трансплантатов [8], синус-лифтинга [9], некоторых реконструктивных вмешательств по аугментации костной ткани [10, 11].

Однако для большинства костнопластических операций направляющих шаблонов либо не существует, либо они редко применяются. Зачастую нет четкого описания алгоритма проектирования и изготовления шаблонов, понятного любому пользователю. При этом само проведение реконструктивных вмешательств на челюстях при атрофии альвеолярного гребня требует продвинутых навыков и большого опыта хирурга, а наличие важных анатомических образований — максимальной точности проведения манипуляции. В связи с этим для успешного результата, упрощения проведения операции, минимизации риска осложнений использование хирургических шаблонов является особенно актуальным.

Цель исследования — оптимизировать метод двухэтапного расщепления альвеолярного гребня (сплит-техники) путем разработки направляющего шаблона и оценить его эффективность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе стоматологической поликлиники Института стоматологии, кафедр хирургической стоматологии и челюстнолицевой хирургии, патологической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, с соблюдением этических принципов. Информированное добровольное согласие было получено от всех пациентов до начала диагностики и лечения. В данное исследование вошли 8 пациентов в возрасте от 26 до 66 лет с горизонтальной атрофией беззубого альвеолярного гребня в боковых отделах нижней челюсти. Критериями исключения стали дефицит костной ткани беззубого альвеолярного гребня по высоте, наличие некомпенсированной сопутствующей соматической патологии, курение более 10 сигарет в день, период беременности и лактации. Всего исследовано 29 зон отсутствующих зубов — премоляров и моляров нижней челюсти.

Всем пациентам выполнялись внутриротовое сканирование (интраоральный сканер TRIOS3 3Shape, Дания) и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). В программе по планированию (3Shape, Дания) проводили сопоставление данных КЛКТ и сканирования, маркировку нижнечелюстного канала и ментального отверстия, цифровое моделирование будущих ортопедических реставраций, определяли предпочтительную ортопедически-ориентированную позицию имплантатов (рис. 1).

На КЛКТ в поперечном срезе в зоне каждого отсутствующего и подлежащего восстановлению зуба измеряли высоту (Н) альвеолярного гребня от его вершины до верхней границы нижнечелюстного канала вдоль оси, определяющей позицию имплантата, и ширину костной ткани перпендикулярно высоте, на уровнях пика гребня (W), а также на расстояниях 1 (W1), 3 (W2), 5 (W3) мм (рис. 2).

Далее моделировался шаблон для проведения костной пластики методом двухэтапного расщепления альвеолярного гребня. Сначала обозначались границы шаблона таким образом, чтобы он перекрывал зубы, ограничивающие зону костной аугментации, с оральной и вестибулярной поверхностей до уровня клинических экваторов. Очерчивалась зона костной пластики с вестибулярной стороны альвеолярной части нижней челюсти с соблюдением зоны безопасности — отступом 3 мм от проекции нижнечелюстного канала и ментального отверстия. Проектировалась продольная балка с направляющим разрезом для проведения продольного пропила вдоль вершины альвеолярного гребня и три направляющих разреза для латеральных и апикальной остеотомий шириной 1,5 мм под прямым или острым углом к основной балке. Для удержания шаблона в полости рта при концевых дефектах моделировался фиксирующий пин. Для контроля посадки шаблона во время операции проводилось моделирование смотровых окон в области режущих краев и вестибулярно-окклюзионных поверхностей опорных зубов (рис. 3).

Шаблон изготавливался методом 3D-печати из биосовместимого медицинского полимера, после

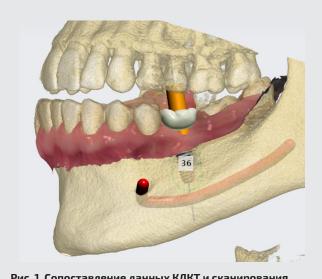


Рис. 1. Сопоставление данных КЛКТ и сканирования, маркировка нижнечелюстного канала и ментального отверстия, цифровое моделирование будущей ортопедической реставрации, определение ортопедически-ориентированной позиции имплантата

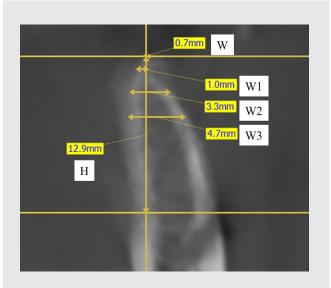


Рис. 2. Схема измерений параметров альвеолярного гребня до лечения: Н — высота альвеолярного гребня; W — ширина на уровне вершины; W1 — на уровне 1 мм от пика гребня; W2 — 3 мм; W3 — 5 мм

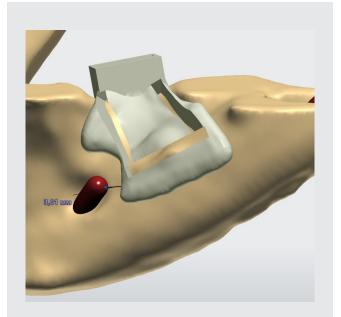
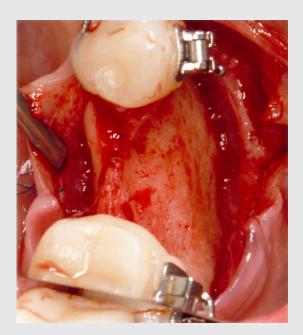


Рис. 3. Проектирование направляющего шаблона для расщепления альвеолярного гребня



Рис. 4. Печать направляющего шаблона для расщепления альвеолярного гребня



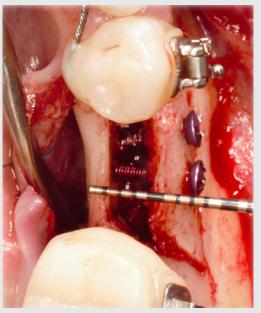


Рис. 5. Клинические фотографии операции расщепления альвеолярного гребня. Слева — до лечения, справа — после проведения остеотомий, ротации вестибулярного фрагмента и фиксации его с помощью винтов

чего подвергался постпечатной обработке и стерилизации (рис. 4).

Всем пациентам проводилась операция модифицированной двухэтапной сплит-техники контролируемого увеличения ширины альвеолярного гребня с помощью направляющего шаблона. После местной анестезии, разреза и отслойки вестибу-

лярного слизисто-надкостничного лоскута устанавливался шаблон на альвеолярную часть нижней челюсти. Шаблон фиксировался на зубах, по необходимости также с помощью пина. С помощью фрез MicroSaw (Dentsply, Германия) или пьезохирургического скальпеля Piezotome (Satelec Acteon Group, Франция) проводилась остеотомия вдоль

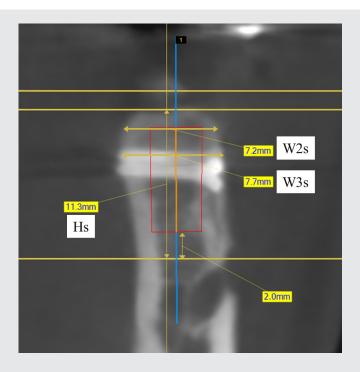


Рис. 6. Схема измерений параметров альвеолярного гребня через 6 мес после костной пластики: Нѕ — высота альвеолярного гребня; Ws — ширина на уровне вершины; W1s — на уровне 1 мм от пика гребня; W2s — 3 мм; W3s — 5 мм

вершины альвеолярного гребня через направляющий разрез в балке шаблона. Затем выполнялись апикальная остеотомия и два вертикальных пропила через направляющие разрезы. При этом пьезохирургическая насадка располагалась по краям направляющих разрезов шаблона, обеспечивая угол сверления 45°. После снятия шаблона с помощью плоских остеотомов отделялся образовавшийся костный вестибулярный фрагмент, который ротировался на шарнирном апикальном пропиле вдоль продольной оси на 25-30° (рис. 5). Остеотомированный участок фиксировался в новом положении с помощью 2-3 титановых микровинтов. Образовавшееся между костным блоком и донорским участком кости пространство заполнялось смесью натурального ксеногенного остеопластического материала BioOss (Geistlich, Швейцария) и аутокостной стружки. Зона реконструкции сверху перекрывалась резорбируемой коллагеновой мембраной. Проводились мобилизация вестибулярного слизисто-надкостничного лоскута, двухрядное ушивание раны без натяжения.

Всего было выполнено 12 операций модифицированной двухэтапной сплит-техники контролируемого увеличения ширины альвеолярного гребня с помощью направляющего шаблона. Через 6 мес после костной реконструкции проводились повторная КЛКТ и измерения (Hs, Ws, W1s, W2s, W3s) на поперечном срезе, аналогичные на дооперационном этапе на тех же уровнях (рис. 6).

Вторым этапом хирургического лечения была операция имплантации, во время которой проводился забор костного биоптата с помощью трепана ТРВ-3 с внешним диаметром 3 мм, внутренним — 2,4 мм (Mr. Currete Tech, Корея). Полученные образцы костной ткани фиксировались в растворе нейтрального 10% формалина. Костная ткань подвергалась декальцинации в бескислотном растворе. Стандартная гистологическая проводка осуществлялась на аппарате Logos (Milestone, США), после чего изготавливались парафиновые блоки с использованием заливочной станции HistoStar (Thermo Scientific, США). Срезы толщиной 4-6 мкм получались на микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific, США), окрашивались гематоксилином и эозином при помощи станции для окраски Gemini AS (Thermo Scientific, США). Для морфологической обработки материала использовался микроскоп Leica DM 1000 (Leica Biosystems, Германия), объективы ×4, ×10, ×20, ×40, окуляр ×10.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Excel и SPSS Statistics 22. Сначала проверяли принадлежность выборок к нормальному распределению, для чего использовали критерий Колмогорова-Смирнова и графики квантилей (Q-Q plot). Для выявления статистических различий нормально распределенных данных при сравнении параметров альвеолярного гребня до и через 6 мес после костной пластики применялся t-тест Стьюдента для двух зависимых выборок.

Результаты количественных данных представлены в виде М±m, где М — среднее значение, т — стандартное отклонение. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости равном или менее 0,05 (р≤0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех исследуемых случаях не наблюдалось развития неврологических осложнений после проведения костной пластики методом расщепления альвеолярного гребня с применением направляющего шаблона. При парном сравнении средних показателей ширины альвеолярного гребня по КЛКТ до и через 6 мес после реконструкции выявлен прирост костной ткани в области вершины гребня (Ws-W) на 74,0±34,5% (см. таблицу, рис. 7). При

этом сравнение происходило только в области 15 сегментов из 29, так как в 14 случаях отмечалась незначительная убыль высоты костной ткани.

Прирост горизонтальных параметров альвеолярного гребня на уровне 1 мм от его вершины (W1s—W1) в 25 из 29 изучаемых участков составил 40,7±27,1%. Изучение изменений ширины гребня на уровнях 3 и 5 мм от его пика проводилось во всех 29 сегментах, так как не было выявлено случаев уменьшения высоты костной ткани после костной пластики более чем на 3 мм. Увеличение ширины альвеолярного гребня после костной пластики на уровне 3 мм (W2s—W2) составило 52,6±22,4%, 5 мм (W3s—W3) — 45,4±19,8%.

Наблюдается среднее уменьшение высоты альвеолярного гребня через 6 мес после костной пластики (Hs–H) на 3,0±4,4% (см. таблицу), что не являет-

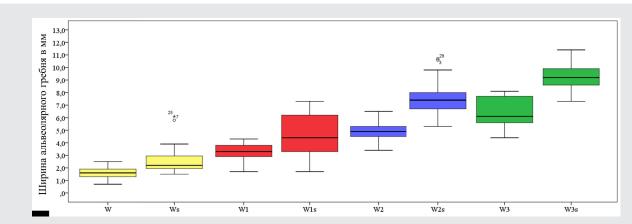


Рис. 7. Динамика изменений ширины альвеолярного гребня до и через 6 мес после костной пластики

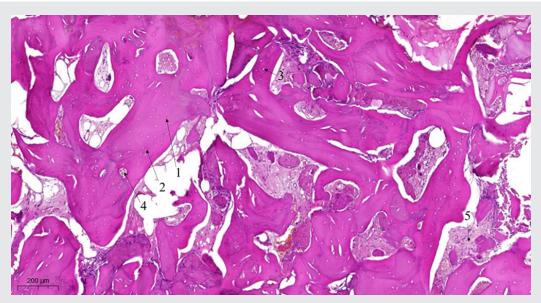


Рис. 8. Костный столбик из зоны через 6 мес после костной реконструкции. Окраска гематоксилином и эозином. 1— остеопластический материал; 2— остеоциты; 3— пустые лакуны в новообразованной костной ткани; 4— гаверсов канал; 5— фиброзная ткань

Nº 2 (71) 2022

		95% доверительный интервал для разности			
Пара	М±m, мм	Нижняя	Верхняя		
Ws – W	1,193 ± 1,193*	0,4250	1,9617		
W1s - W1	1,336 ± 1,779*	0,6018	2,0702		
W2s – W2	2,624 ± 1,035*	2,2306	3,0177		
W3s – W3	2,876 ± 1,011*	2,4915	3,2602		
Hs – H	-0,455 ± 0,683*	-0,7149	-0,1955		

Парное сравнение изменений костной ткани до и через 6 мес после костной пластики

ся критичным. Данный факт не был решающим в выборе размера имплантата, это не вызывало нарушений в соотношении «длина имплантата/высота коронки».

При гистологическом исследовании костных трепанобиоптатов через 6 мес после проведения костной пластики методом двухэтапной модифицированной сплит-техники с использованием направляющего шаблона было выявлено, что костная ткань имела компактную и губчатую структуры (рис. 8). В межтрабекулярном пространстве наблюдались элементы костного мозга. Компактная кость ламеллерного строения с наличием гаверсовых каналов, равномерным распределением лакун. Губчатое вещество с параллельным расположением коллагеновых волокон и небольшим количеством остеоцитов. Выявлены фрагменты остеопластического материала. Во всех образцах признаков гранулематозного воспаления не наблюдалось, гигантских многоядерных клеток инородных тел не выявлено.

Результаты радиологической и морфологической оценки костной ткани альвеолярного гребня через 6 мес после костной реконструкции доказывают эффективность метода модифицированной двухэтапной сплит-техники с использованием направляющего шаблона, что коррелирует с результатами других исследований [12-15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, индивидуальное предварительное планирование реконструктивных вмешательств на костной ткани альвеолярного гребня челюстей позволяет осуществить персонифицированный подход к пациенту. Создание и использование технологических конструкций в виде индивидуального хирургического шаблона обеспечивает точность и малоинвазивность вмешательства, снижает время операции, уменьшает период взаимодействия костной ткани с агрессивными инструментами. Это значительно технически облегчает выполнение костной реконструкции, что в конечном счете снижает риск

развития осложнений в послеоперационном периоде и делает хирургическое лечение более комфортным для пациента.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Апресян С.В., Степанов А.Г., Ретинская М.В., Суонио В.К. Разработка комплекса цифрового планирования стоматологического лечения и оценка его клинической эффективности. Российский стоматологический журнал 2020; 24(3): 135–140, https://doi.org/ 10.17816/1728-2802-2020-24-3-135-140. Apresyan S.V., Stepanov A.G., Retinskaya M.V., Suonio V.K. Development of complex of digital planning of dental treatment and assessment of its clinical effectiveness. Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal 2020; 24(3): 135-140, https://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-3-135-140.
- 2. Коледа П.А. Хирургический шаблон для установки имплантатов. Патент РФ 177272. 2018. Koleda P.A. Surgical template for implant placement. Patent RU 177272. 2018.
- 3. Жидких Е.Д., Робакидзе Н.С., Рекель К.В. Планирование установки имплантатов с применением хирургического шаблона. Институт стоматологии 2019; 3: 50-53. Zhidkikh E.D., Robakidze N.S., Rekel K.V. Planning for implant placement using a surgical template. Institut stomatologii 2019; 3(84): 50-53.
- 4. Schneider D., Sax C., Sancho-Puchades M., Hämmerle C.H.F., Jung R.E. Accuracy of computer-assisted, template-guided implant placement compared with conventional implant placement by hand-An in vitro study. Clin Oral Implants Res 2021; 32(9): 1052-1060, https://doi.org/10.1111/clr.13799.
- 5. Мусаева Э.М., Иванов С.Ю., Мураев А.А., Гусаров А.М. Профилактика травмы 3-й ветви тройничного нерва при проведении сагиттальной остеотомии нижней челюсти. Голова и шея 2018; 1: 18-22, https://doi.org/10.25792/HN.2018.6.1.18-22. Musaeva E.M., Ivanov S.Yu., Murayev A.A., Gusarov A.M. Prevention of the trigeminal nerve's third branch injuries during the sagittal osteotomy of the mandible. Golova i sheya 2018; 1: 18–22, https://doi.org/10.25792/ HN.2018.6.1.18-22.
- 6. Chen H., Bi R., Hu Z., Chen J., Jiang N., Wu G., Li Y., Luo E., Zhu S. Comparison of three different types of splints and templates for maxilla repositioning in bimaxillary orthognathic surgery:

^{* —} p≤0,05.

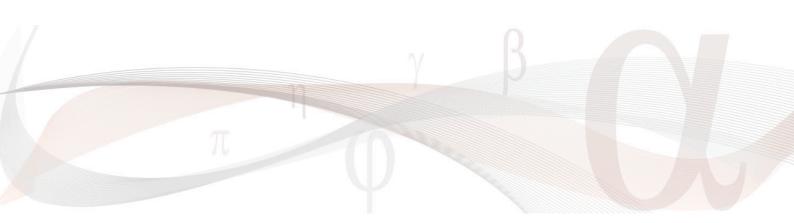
- a randomized controlled trial. Int J Oral Maxillofac Surgy 2021; 50(5): 635-642, https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.09.023.
- 7. Степанов А.Г., Апресян С.В., Убайдуллоева Ш.А. Авад Т., Симонян Д.В. Способ резекции части корней моляров нижней челюсти. Патент РФ 2756067. 2021. Stepanov A.G., Apresyan S.V., Ubajdulloeva Sh.A., Avad T., Simonyan D.V. Method for resection of part of roots of molars of lower jaw. Patent RU 2756067. 2021.
- 8. Апресян С.В., Степанов А.Г., Ткаченко Э.Д. Направляющий шаблон для мягкотканной трансплантации. Патент РФ 2760296. 2021. Apresyan S.V., Stepanov A.G., Tkachenko E.D. Guide template for soft tissue grafting. Patent RU 2760296. 2021.
- 9. Cecchetti F., Spuntarelli M., Mazza D., Di Girolamo M., Baggi L. Guided sinus lift: virtual planning of surgical templates for lateral access. J Biol Regul Homeost Agents 2021; 35(3 Suppl 1): 139-145.
- 10. Alevizakos V., Mitov G., Schiller M., von See C. Ridge augmentation-The new field of computerized guided surgery: a technical note for minimal-invasive bone splitting. Clin Case Rep 2021; 9(4): 2390-2396, https://doi.org/10.1002/ccr3.4046.
- 11. Nickenig H.-J., Safi A.F., Matta R.E., Zöller J.E., Kreppel M. 3D-based full-guided ridge expansion osteotomy — a case report about a new method with successive use of different surgical guides, transfer of splitting vector and simultaneous implant insertion. J Craniomaxillofac Surg 2019; 47(11): 1787-1792, https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.07.025.
- 12. Korsakova A.I., Zhadobova I.A., Klochkov A.S., Durnovo S.A., Kochubeynik A.V., Durnovo E.A. Modified two-stage split technique for controlled ridge augmentation in horizontally atrophic posterior mandible: the first stage of research. Sovrem Tekhnologii Med 2020; 12(4): 40-46, https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.05.
 - 13. Agabiti I., Botticelli D. Two-stage ridge split at narrow alveo-

- lar mandibular bone ridges. J Oral Maxillofac Surg 2017; 75(10): 2115. e1-2115.e12, https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.015.
- 14. Hu G.H., Froum S.J., Alodadi A., Nose F., Yu Y.P., Suzuki T., Cho S.C. A three-stage split-crest technique: case series of horizontal ridge augmentation in the atrophic posterior mandible. Int J Periodontics Restorative Dent 2018; 38(4): 565–573, https://doi. org/10.11607/prd.2907.
- **15.** Scarano A., Piattelli A., Murmura G., Iezzi G., Assenza B., Mancino C. Delayed expansion of the atrophic mandible by ultrasonic surgery: a clinical and histologic case series. Int J Oral Maxillofac Implants 2015; 30(1): 144-149, https://doi.org/10.11607/ jomi.2753.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Е.А. Дурново, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- А.И. Корсакова, ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Н. Е. Хомутинникова,** к. м. н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Корсакова Алена Игоревна, e-mail: kai0411@yandex.ru



ПРОФИЛАКТИКА ПОСТКОИТАЛЬНОГО ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН

УДК 616.62–002–084–055.2 3.1.4— акушерство и гинекология Поступила 26.04.2022

Н. А. Нашивочникова¹, В. Н. Крупин¹, С. Ю. Зубова²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

Цель исследования — изучить влияние комплекса D-маннозы, Cran-Max (высокоочищенный 100% натуральный экстракт клюквы) и витамина D3 на состояние тазовой гемодинамики у пациенток с острым и рецидивирующим постко-итальным циститом на фоне варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) и риск развития рецидивов инфекции мочевых путей (ИМП).

Материалы и методы. Основную группу составили 26 пациенток, которым при обострении цистита, кроме антимикробной терапии, назначался БАД «Уронекст» по 1 саше один раз в сутки, в течение 14 дней и половой покой в течение 2 нед. Далее пациентки основной группы продолжали профилактически принимать суточную дозу «Уронекста» за 30 мин до полового акта еще 2 мес. Контрольную группу составили 22 пациентки с рецидивирующим посткоитальным циститом на фоне ВРВМТ, которые при обострении цистита получали только стандартную терапию. Результаты лечения контролировались посредством заполнения опросника, выполнения общего и бактериологического анализов мочи, УЗДГ вен малого таза и др. методов через 3 и 6 мес после начала лечения.

Результаты. Использование БАД «Уронекст» в составе комплексной терапии цистита и посткоитальной профилактики сопровождается статистически значимым уменьшением или полным исчезновением болевой симптоматики и лабораторных признаков воспаления нижних мочевыводящих путей (различия считались значимыми при уровне p<0,05). В результате противовоспалительного действия БАД «Уронекст», прежде всего благодаря наличию в составе D-маннозы и Cran-Max, уменьшается отек тканей шейки мочевого пузыря и уретры и, как показывают данные ультразвуковой допплерографии, снижается венозный застой в парауретральном сплетении.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой общей терапевтической эффективности комплексной терапии с использованием БАД «Уронекст» как в течение 3 мес от начала применения БАД, так и на протяжении полугода наблюдения.

Ключевые слова: БАД **«**Уронекст»; варикозное расширение вен малого таза; посткоитальный цистит; УЗДГ; ангиоспазм; расширение уретры.

PREVENTION OF POSTCOITAL CYSTITIS IN WOMEN

N. A. Nashivchnikova ¹, V. N. Krupin ¹, S. Yu. Zubova ²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to study the effect of D-mannose complex, Cran-Max (highly purified 100% natural cranberry extract) and vitamin D3 on the state of pelvic hemodynamics in patients with acute and recurrent postcoital cystitis along with the presence of varicose veins of the small pelvis (VVSP) and the risk of recurrence of urinary tract infections (UTI).

Materials and methods. The main group included 26 patients who, in case of exacerbation of cystitis, along with antimicrobial therapy, were prescribed the Uronext dietary supplement 1 sachet once daily for 14 days and sexual rest for 2 weeks. Further, the patients of the main group continued to take a daily dose of Uronext 30 minutes before sexual intercourse for another 2 months. The control group included 22 patients presenting recurrent postcoital cystitis against the background of VVSP who received standard therapy only during an exacerbation of cystitis. The results of treatment were monitored by filling out a questionnaire, carrying out a general and bacteriological analysis of urine, ultrasound investigation of the veins of the small pelvis, and other methods appled in 3 and 6 months after the start of treatment.

Results. The use of Uronext dietary supplement as a part of the complex therapy of cystitis and postcoital prophylaxis is accompanied by a statistically significant decrease or complete disappearance of pain symptoms and laboratory signs of inflammation of the lower urinary tract (differences were considered to be significant at p<0.05). As a result of the anti-inflammatory action of the dietary supplement "Uronext", primarily due to the presence of D-mannose and Cran-Max in the composition, the bladder neck and urethra tissue edema was diminished and, as Doppler ultrasound investigation data show, venous congestion in the paraurethral plexus was diminished.

Conclusion. The data obtained indicate a high overall therapeutic efficacy of complex therapy with the use of dietary supplements "Uronext" both within 3 months from the start of the use of dietary supplements, and during six months of observation.

Key words: dietary supplement "Uronext"; varicose veins of the small pelvis; postcoital cystitis; Doppler USI; angiospasm; dilatation of the urethra.

ВВЕДЕНИЕ

После кишечной инфекции и острых респираторных вирусных заболеваний инфекция мочевых путей (ИМП) является самой частой у человека. К наиболее распространенной форме ИМП относится цистит — воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря. В течение жизни хотя бы один эпизод острого цистита переносят не менее 60–70% женщин. Высокая частота ИМП обусловлена активной половой жизнью, анатомическими изменениями расположения наружного отверстия уретры, сопутствующими гинекологическими заболеваниями и урогенитальной патологией [1].

Посткоитальный цистит — это часто рецидивирующее воспаление мочевого пузыря, возникающее в течение полутора суток после интимных отношений или влагалищных манипуляций.

До недавнего времени моча и мочевыводящие пути здорового человека считались средой, свободной от микроорганизмов. Наличие бактерий в моче отождествлялось либо с ИМП, либо с феноменом, называемым бессимптомной бактериурией. Однако, по результатам современных исследований [2–4], в мочевом пузыре женщин, в том числе здоровых,

была обнаружена микрофлора — факт, свидетельствующий о том, что моча человека не стерильна. Поэтому острый цистит правомерно рассматривать как внезапно возникшее воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря, вызванное воздействием не только бактериального, но и вирусного, химического или какого-либо иного агента [5]. По современным статистическим данным, на долю бактериального цистита приходится лишь 31,1% всех случаев острого цистита [6].

Большинство авторов сходятся во мнении, что одним из основных патогенетических факторов воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря следует рассматривать нарушение микроциркуляции, а в основе воспаления лежит нарушенный механизм вегетативной регуляции сосудистого русла мочевого пузыря [7–9].

Зачастую рецидивирующий цистит осложняется синдромом хронической тазовой боли. В научной литературе имеются сведения о роли варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) в развитии нарушений мочеиспускания у женщин [10–12]. Распространенность ВРВМТ у женщин увеличивается пропорционально возрасту: от 19,4% у девушек моложе 17 лет до 80% у женщин в менопаузе. Иссле-

дование состояния тазовой венозной гемодинамики методом ультразвуковой допплерографии у женщин с рецидивирующим циститом в фазу ремиссии выявило наличие выраженного венозного застоя в тазовом венозном сплетении [12].

Таким образом, нарушения тазовой гемодинамики, в том числе у женщин с посткоитальным циститом, могут становиться пусковым механизмом рецидива цистита при любой ситуации, усугубляющей венозный застой в органах малого таза и гипоксию (сидячий образ жизни, фрустрация и т.д.). Именно гипоксия — важный патогенетический фактор развития воспаления, усиления коллагенообразования и склероза подэпителиальных структур в мочевом пузыре, что ведет к хронизации процесса [13, 14].

Применение для лечения и профилактики острого и рецидивирующего цистита не только антибиотиков, но и препаратов, направленных на нормализацию микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, гемодинамики малого таза, является патогенетически обоснованным [15-18].

Использование БАД «Уронекст» (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), за счет входящих в состав D-маннозы (2000 мг), Cran-Max (высокоочищенный 100% натуральный экстракт клюквы, обладающий стандартизированной активностью (36 мг проантоцианидинов) 500 мг) и витамина D3 (1 мкг), может способствовать противовоспалительному, ангиопротективному, противоотечному и антиадгезивному эффектам [19, 20]. D-манноза и Cran-Max прямо воздействуют на основной уропатоген — кишечную палочку (E. coli), не позволяя ей прикрепиться к уротелию и запустить воспалительную реакцию. Антиадгезивное действие D-маннозы (блокирование фимбрий 1-го типа) при цистите и других ИМП эффективно дополняется проантоцианинами клюквы, так как E. coli имеют Р-фимбрии (37,2%) и фимбрии 1-го типа (62,8%) [21]. Витамин D3 известен своим положительным влиянием на сосудистую стенку, а значит, и на состояние гемодинамики тканей и органов, в том числе малого таза [22]. Кроме того, витамин D необходим для поддержания адекватного иммунного ответа на уропатоген [23].

Цель настоящего наблюдательного исследова**ния** — изучение влияния комплекса D-маннозы, Cran-Мах (высокоочищенный 100% натуральный экстракт клюквы, обладающий стандартизированной активностью (36 мг проантоцианидинов) 500 мг) и витамина D3 на состояние тазовой гемодинамики у пациенток с острым и рецидивирующим посткоитальным циститом на фоне варикозного расширения вен малого таза и на риск развития рецидивов инфекции мочевыводящих путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование 2021 года на базе урологической

клиники ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко было отобрано 48 женщин фертильного возраста (от 19 до 42 лет, в среднем — 25,5 лет). У всех пациенток в анамнезе имелся рецидивирующий посткоитальный цистит на фоне ВРВМТ, не менее 3 рецидивов в месяц, связанных с половой жизнью.

Основную группу составили 26 пациенток (от 20 до 40 лет, средний возраст — 24,8 года) — им при обострении цистита вдобавок к антимикробной терапии (фосфомицин трометамол в дозе 3 г однократно) назначался БАД «Уронекст» (ООО «НПО Петровакс Фарм») в режиме дозирования 1 саше один раз в сутки в течение 14 дней и половой покой в течение 2 нед. Далее пациентки основной группы проводили профилактический прием суточной дозы БАД «Уронекст» за 30 мин до полового акта еще в течение 2 мес на фоне проведения гигиенических мероприятий. При обострении цистита пациентки жаловались на частое болезненное мочеиспускание малыми порциями, дискомфорт/боль внизу живота и в области уретры, императивное мочеиспускание. 11 женщин отмечали примесь крови в моче. При осмотре проба О'Доннел-Хиршхорна была положительной у 18 пациенток. После купирования острого воспаления большинство женщин (21 из 26) констатировали сохранение тяжести в области таза и дискомфорт в мочеиспускательном канале.

Контрольную группу составили 22 пациентки (от 19 до 42 лет, в среднем 25,4 года) с рецидивирующим посткоитальным циститом на фоне ВРВМТ. Все пациентки при обострении цистита получали только стандартную терапию (фосфомицин трометамол в дозе 3 г однократно), также на 2 нед рекомендовался половой покой. При обострении цистита женщины этой группы предъявляли схожие жалобы, что и представительницы основной группы, примесь крови в моче зарегистрирована у 9 пациенток контрольной группы. При гинекологическом осмотре положительная проба О'Доннел-Хиршхорна была у 13 пациенток.

По возрасту и основным показателям при отборе женщин группы были статистически однородны.

Результаты оценивали через 3 мес от начала приема БАД «Уронекст» и спустя 6 мес от старта лечения.

Критериями включения в исследование стали:

- верифицированный диагноз (хронический рецидивирующий посткоитальный цистит, варикозное расширение вен малого таза);
- отсутствие ЗППП у половых партнеров;
- оформление информированного согласия на участие в программе.

Критерии исключения:

• наличие серьезных сопутствующих заболеваний (тяжелые аллергические реакции или анамнестические сведения о тяжелых нежелательных реакциях на лекарственные препараты, например,

отек Квинке; заболевания печени в активной стадии; почечная недостаточность по клиническим показателям; острые состояния; злоупотребление алкоголем; гиперчувствительность к компонентам препарата; злокачественные новообразования);

• наличие противопоказаний к применению БАД «Уронекст».

В ходе данного наблюдательного исследования оценивались переносимость и эффективность БАД «Уронекст», динамика выраженности тазовой боли на фоне ВРВМТ, риск повторных обострений постко-итального цистита, состояние тазовой гемодинамики на разных сроках лечения и профилактики.

Использовали опросник (визуально-аналоговая шкала боли), пациенткам предлагалась цифровая рейтинговая шкала (вариант визуально-аналоговой шкалы ВАШ, Visual Analog Scale, VAS) с градуировкой от 0 до 10, в которой 0 соответствует отсутствию боли, 10—невыносимой боли.

Проводили лабораторные исследования — общий анализ мочи, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.

Состояние тазовой венозной гемодинамики и гемодинамики парауретрального сплетения изучали с использованием метода ультразвуковой допплерографии (современная ультразвуковая система премиум-класса FHILIPS EPIQ 5 — работает с 19 датчиками различного назначения: конвексными, линейными, секторными, чреспищеводными, объемными, все они поддерживают дуплексные и триплексные режимы).

Обработка полученных данных проводилась методом статистического анализа на основе проверки нормальности распределения количественных признаков с помощью оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса выборки и критерия Пирсона χ^2 ; проверки равенства дисперсий с помощью критериев Фишера и Кохрена. Количественные переменные описывали следующими статистическими методами: число валидных случаев, среднее арифметическое значение (М), стандартное отклонение от среднего арифметического значения (σ). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Величина р определялась с точностью до 3-го знака после запятой, для

обработки данных использовалась компьютерная программа Statistica 6.0.

Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% (р≤0,05). Для оценки динамики данных, выраженных количественными показателями, использовали методы статистического анализа: непарный t-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки основной группы отмечали значительное улучшение как общего самочувствия, так и локальных симптомов (тяжесть/боль внизу живота, в области уретры) не только на визитах через 3 мес после начала приема препарата, но и во время всего срока наблюдения.

При анализе динамики общего самочувствия обращает на себя внимание значительное снижение болевого синдрома у пациенток на фоне применения БАД «Уронекст», в том числе в рамках посткоитальной профилактики цистита (табл. 1).

Исследование тазовой венозной гемодинамики методом ультразвуковой допплерографии выявило наличие выраженного венозного застоя (диаметр сосудов более 5 мм) в тазовом венозном сплетении у подавляющего количества женщин в обеих группах: 23—в основной и 20—в контрольной. У остальных пациенток (3 в основной и 2 в контрольной группе) было зарегистрировано умеренное расширение вен малого таза (диаметр венозных сосудов от 2 до 5 мм).

В таблицах 2 и 3 представлены показатели венозной гемодинамики пациенток основной группы, на фоне использования БАД «Уронекст», и женщин контрольной группы.

Признаки расширения уретры (средний диаметр 6,5 мм) до лечения были зарегистрированы у подавляющего числа пациенток основной группы (24 из 26 женщин), при этом у них отмечено и нарушение кровотока в стенках уретры по типу ангиоспазма (рис. 1). После 2-недельной терапии и 2-месячной посткоитальной профилактики незначительное расширение уретры диагностировано у 12 пациенток, при этом средний диаметр расширен-

Таблица 1 Динамика выраженности болевого синдрома (в баллах) у пациенток основной и контрольной групп

Группа	Визит включения	3 месяца после начала терапии	6 месяцев наблюдения
Основная, n=26	7,3±2,1	2,3±0,6*	3,5±0,7*
Контрольная, n=22	6,8±1,7	5,2±0,5	6,6±0,6

^{* —} статистически достоверная разница (р≤0,05).

Таблица 2 Мониторинг тазовой венозной гемодинамики пациенток основной группы с использованием БАД «Уронекст» (n=26)

Вены малого таза	Визит включения		3 мес терапии		6 мес наблюдения	
рены малого таза	D, мм	V, cm/c	D, mm	V, cm/c	D, mm	V, cm/c
Вены наружных боковых поверхностей матки	8,1±1,7	17,36±0,22	6,4±0,8*	15,02±0,21	6,52±0,42*	16,13±0,25
Вены параовариальных областей	6,5±1,9	17,13±0,36	5,5±0,6*	15,12±0,32	5,62±0,76*	16,17±0,18
Вены аркуатного сплетения	3,6±0,3	6,56±1,37	2,6±1,2*	4,87±0,24	3,11±0,25*	5,14±0,02
Вены парауретрального сплетения	4,2±1,4	5,30±0,45	3,5±0,6*	4,25±1,19	3,40±0,01*	5,24±0,30

Примечания: D — диаметр вены, мм; V — скорость кровотока, см/с; * — статистически достоверная разница, (р≤0,05).

Таблица 3 Мониторинг тазовой венозной гемодинамики пациенток контрольной группы (n=22)

Вены малого таза	Визит включения D, мм	3 мес терапии V, см/с	6 мес наблюдения D, мм	Визит включения D, мм	3 мес терапии V, см/с	6 мес наблюдения D, мм
Вены наружных боковых поверхно- стей матки	8,2±1,5	16,56±0,32	6,5±0,6*	14,12±0,32	8,30±0,32*	15,93±0,35
Вены параовариальных областей	6,8±1,8	17,23±0,54	6,5±0,4	15,17±0,12	6,65±0,46	17,27±0,27
Вены аркуатного сплетения	3,8±0,5	6,76±1,46	3,6±1,2	4,96±0,34	4,11±0,15	5,24±0,06
Вены парауретрального сплетения	4,8±1,1	5,70±0,36	4,5±0,4	4,45±1,23	5,40±0,11	5,35±0,20

Примечания: D — диаметр вены, мм; V — скорость кровотока, см/с; * — статистически достоверная разница, (р≤0,05).

ной уретры составил 3,2 мм без признаков ангиоспазма в стенках уретры, у остальных пациенток ход уретры был сомкнут (рис. 2).

В контрольной группе признаки расширения уретры (средний диаметр 6,7 мм) до лечения были зарегистрированы у 20 женщин (из 22), при этом также отмечено нарушение кровотока в стенках уретры по типу ангиоспазма. Признаки расширения уретры и ангиоспазма сохранялись после антимикробной терапии.

Таким образом, применение БАД «Уронекст» в сочетании с противомикробной терапией и посткоитальной профилактикой у женщин с хроническим рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ позволяет добиться большего клинического эффекта за счет выраженного улучшения микроциркуляции в стенке уретры и положительной динамики в отношении тазового венозного кровотока. Это объясняет хорошее самочувствие и уменьшение болевого синдрома у пациенток внизу живота и в области уретры на фоне применения «Уронекста», а также значительно

уменьшает риск повторных обострений посткоитального цистита, что подтверждено данными контрольных лабораторных исследований мочи пациенток.

На визите включения всем пациенткам с клиникой обострения цистита проводили антимикробную терапию фосфомицином трометамол в дозе 3 г. Далее, через 3 мес от начала терапии, нормальные показатели общего анализа мочи были зарегистрированы у 24 из 26 пациенток основной группы (92%) на фоне посткоитальной профилактики с использованием не только антимикробного препарата, но и БАД «Уронекст». Что касается контрольной группы, то лишь у 9 из 22 женщин (41%) отмечено отсутствие воспалительных изменений в общем анализе мочи на визите к урологу через 3 мес после лечения.

Согласно данным таблиц 4 и 5, отмечен низкий процент пациенток с бактериурией в основной группе после санации и посткоитальной профилактики через 3 мес терапии. Тогда как у 13 пациенток из контрольной группы (n=22) через 3 мес и фактически у стольких же (14 пациенток) через полгода наблю-

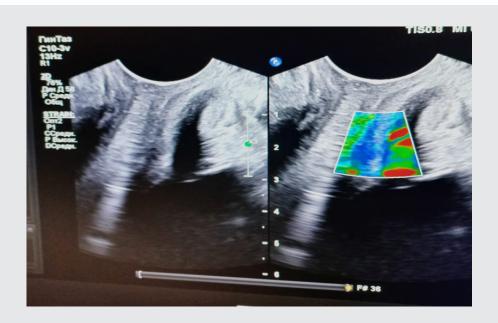


Рис. 1. УЗИ мочевого пузыря, уретры, сосудов уретры, сосудов малого таза (пациентка основной группы до лечения)

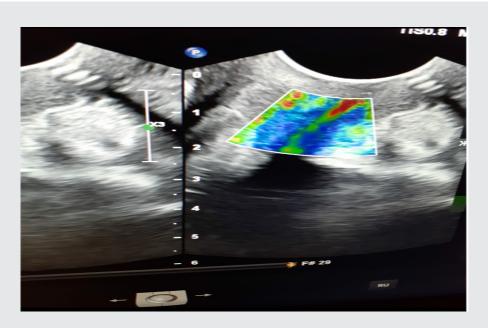


Рис. 2. УЗИ мочевого пузыря, уретры, сосудов уретры, сосудов малого таза (пациентка основной группы после 3 мес лечения)

дения вновь была диагностирована клинически значимая бактериурия. Клиника посткоитального цистита наблюдалась у 6 женщин через 3 мес, далее у 12 пациенток возобновились проявления цистита после полового акта через 6 мес наблюдения. Что касается основной группы (n=26), получавшей БАД «Уронекст», то признаки обострения хронического цистита были диагностированы лишь у 2 пациенток, еще у двух женщин выявлена клиника посткоиталь-

ного цистита в течение 6 мес после терапии, у одной пациентки была бессимптомная бактериурия. Отмечена хорошая переносимость биологически активного комплекса. Побочные реакции на прием БАД отсутствовали.

Таким образом, применение БАД «Уронекст» в рамках комплексной терапии с противомикробными препаратами и профилактики посткоитального цистита достоверно снижает проявления болевого синдрома

Таблица 4 Мониторинг бактериологического посева мочи пациенток основной группы (n=26) с посткоитальной профилактикой БАД «Уронекст», абс. число женщин (р $\pm \sigma_{\rm p}$ %)

Возбудитель	Визит включения	3 мес посткоитальной профилактики	6 мес наблюдения
Escherichia coli	15 (58,00±11,30)	1(4,00±0,68)	2 (8,00±1,47)
Staphylococcus saprophyticus	1(4,00±0,68)	0	1(4,00±0,68)
Staphylococcus epidermidis	3 (11,50±2,15)	0	0
Staphylococcus aureus	2 (8,00±1,47)	0	0
Streptococcus faecalis	3 (11,50±2,15)	0	1(4,00±0,68)
Proteus mirabilis	2 (8,00±1,47)	1(4,00±0,68)	1(4,00±0,68)
Bcero	26 (100,00)	2 (8,00±1,47)	5 (19,00±3,63)

Примечание: $p\pm\sigma_{_{D}}$ %, где p — процентная доля; $\sigma_{_{D}}$ — стандартное отклонение процентной доли.

Таблица 5 Мониторинг бактериологического посева мочи пациенток (n=22) контрольной группы, абс. число женщин (р $\pm \sigma_{p}$ %)

Возбудитель	Визит включения	3 мес после терапии	6 мес наблюдения
Escherichia coli	8 (36,00±7,57)	4 (18,00±3,73)	6 (27,00±5,65)
Staphylococcus saprophyticus	2 (9,00±1,80)	3 (14,00±2,88)	2 (9,00±1,80)
Staphylococcus epidermidis	1 (4,50±0,85)	0	2 (9,00±1,80)
Staphylococcus aureus	3 (14,00±2,88)	3 (14,00±2,88)	1 (4,50±0,85)
Streptococcus faecalis	4 (18,00±3,73)	0	1 (4,50±0,85)
Proteus mirabilis	4 (18,00±3,73)	3 (14,00±2,88)	2 (9,00±1,80)
Bcero	22 (100,00)	13 (59,00±12,50)	14 (64,00±13,54)

Примечание: $p\pm\sigma_{_{D}}\%$, где p — процентная доля; $\sigma_{_{D}}$ — стандартное отклонение процентной доли.

у женщин, особенно в области уретры, а также положительно влияет на лабораторные признаки воспаления в мочевом пузыре (различия считались значимыми при уровне р<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая частота рецидивов ИМП, как и неэффективность профилактики и проводимой терапии, обусловлена недостаточной изученностью причин, условий, механизмов развития ИМП, отсутствием единых однозначно действенных рекомендаций по предотвращению этого заболевания. Особенно это актуально для посткоитального цистита.

Полноценное кровоснабжение, в том числе и венозное, — одна из главных предпосылок нормальной функциональной деятельности мочевого пузыря [24]. Напротив, хроническое нарушение тазовой гемодинамики может считаться ключевым патоге-

нетическим механизмом обострения рецидивирующего, в том числе посткоитального, цистита [25].

В результате противовоспалительного действия БАД «Уронекст», прежде всего благодаря наличию в составе D-маннозы и Cran-Max, уменьшается отек тканей шейки мочевого пузыря и уретры и, как показывают данные ультразвуковой допплерографии, уменьшается венозный застой в парауретральном сплетении. В свою очередь, витамин D также не только оказывает иммуномодулирующее действие, но и способствует улучшению состояния общей гемодинамики тканей и органов, в том числе малого таза [22, 23].

Таким образом, на фоне повышения кровотока в тканях уретры улучшается эластичность стенок мочеиспускательного канала, что позволяет ему адекватно смыкаться, тем самым предотвращая возможность инфицирования [22].

Уменьшение эпизодов посткоитального цистита

способствует восстановлению сексуальной гармонии пары, что также немаловажно для женского здоровья. Достоверно известно, что при наступлении оргазма тазовое венозное сплетение освобождается от крови, возникает «эффект проветривания» — в противном случае состояние фрустрации сопровождается застоем крови в наружных половых органах до 20–40 мин, а в венах малого таза (матке, придатках, мочевом пузыре) — до 3–3,5 ч, не говоря уже о длительном половом воздержании [26].

Все это делает целесообразным применение БАД «Уронекст» с целью не только повышения эффективности курса противомикробной терапии в острый период, но и профилактики рецидивов хронического, в том числе посткоитального, цистита после достигнутого клинического улучшения [19, 20, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение и профилактика хронического рецидивирующего, в том числе посткоитального, цистита должны быть длительными и основываться на поддержании нормальной гемодинамики малого таза.

Согласно имеющимся результатам наблюдательного исследования, использование БАД «Уронекст» в комплексной терапии хронического рецидивирующего, в том числе посткоитального, цистита не только способствовало поддержанию достигнутого ранее эффекта, но и дополнительно повысило эффективность инициальной терапии. Полученные данные свидетельствуют о высокой общей терапевтической эффективности комплексной терапии с использованием Уронекста спустя 3 мес от начала лечения (лишь 2 зарегистрированных обострения цистита), в отличие от контрольной группы (6 зарегистрированных рецидивов).

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol 2015; 13(5): 269–284, https://doi.org/10.1038/nrmicro3432.
- **2.** Wolfe A.J., Brubaker L. "Sterile urine" and the presence of bacteria. Eur Urol 2015; 68(2): 173–174, https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.041.
- **3.** Lewis D.A., Brown R., Williams J., White P., Jacobson S.K., Marchesi J.R., Drake M.J. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. Front Cell Infect Microbiol 2013; 3: 41.
- **4.** Wolfe A. J., Toh E., Shibata N., Rong R., Kenton K., Fitzgerald M., Mueller E. R., Schreckenberger P., Dong Q., Nelson D. E., Brubak-

- er L. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. J Clin Microbiol 2012; 50(4): 1376–1383.
- **5.** Люлько А.В., Волкова Л.Н., Суходольская А.Е. Циститы. Киев: Здоровья; 1983; 151 с. Lyul'ko A.V., Volkova L.N., Sukhodol'skaya A.E. Tsistity [Cystitis]. Kyiv; Zdorov'ya; 1983; 151 р.
- **6.** Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М; 2020. Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsiy pochek, mochevyvodyashchikh putey i muzhskikh polovykh organov. Federal nye klinicheskie rekomendatsii [Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genitalia. Federal Clinical Guidelines]. Moscow; 2020.
- 7. Неймарк Б.А. Роль микроциркуляторных нарушений в генезе стойкой дизурии у женщин. Автореф. дис.... канд. мед. наук. Новосибирск; 2001. Neymark B.A. Rol' mikrotsirkulyatornykh narusheniy v geneze stoykoy dizurii u zhenshchin. Avtoref. dis.... kand. med. nauk [The role of microcirculatory disorders in the genesis of persistent dysuria in women. PhD Thesis]. Novosibirsk; 2001.
- **8.** Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Жарких А.В., Шабудина Н.О. Оценка состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. Урологические ведомости 2012; 2(2): 26–31. Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Zarkih A.V., Shabudina N.O. Assessment of microcirculation's condition of the bladder wall at women with chronic recurrent cystitis. Urologicheskie vedomosti 2012; 2(2): 26–31.
- **9.** Данилов В.В., Елисеева Е.В. К вопросу механизма действия α 1-адреноблокаторов. Русский медицинский журнал 2009; 17(2): 109–113. Danilov V.V., Eliseeva E.V. On the question of the mechanism of action of α 1-blockers. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2009; 17(2): 109–113.
- **10.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of chronic pelvic pain (Green-top guideline No. 41). May 2012. URL: https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-allguidance/green-top-guidelines/the-initial-management-of-chronic-pelvic-pain-green-top-guideline-no-41/.
- **11.** Рымашевский Н.В., Казарян Э.В., Окороков А.А., Курбатова Э.В. Роль венозной системы в генезе тазовых алгий. Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов 1996; 4: 24–27. Rymashevskiy N.V., Kazaryan E.V., Okorokov A.A., Kurbatova E.V. The role of the venous system in the genesis of pelvic algias. Vestnik Rossiyskoy Assotsiatsii akusherov-ginekologov 1996; 4: 24–27.
- **12.** Мозес В.Г., Ушакова Г.А. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. М: ЭликсКом; 2006; 104 с. Mozes V.G., Ushakova G.A. Varikoznoe rasshirenie ven malogo taza u zhenshchin v osnovnye vozrastnobiologicheskie periody zhizni. Klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika [Varicose veins of the pelvis in women in the main agebiological periods of life. Clinic, diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: EliksKom; 2006; 104 p.
- **13.** Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Корсунская И.Л., Ковылина М.В., Цыбуля О.А. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерсти-

циального цистита. Русский медицинский журнал 2010; 18(17): 1084–1089. Zaytsev A.V., Pushkar' D.Yu., Korsunskaya I.L., Kovylina M.V., Tsybulya O.A. Modern aspects of diagnosis and treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2010; 18(17): 1084–1089.

- **14.** Бердичевский Б.А., Бердичевский В.Б. Ишемия детрузора. Клинические эффекты. Урология 2019; 5: 132–135. Berdichevsky В.А., Berdichevsky V.B. Detrusor ischemia. Clinical effects. Urologiia 2019; 5: 132–135.
- **15.** Ермакова Е.И. Возможности применения а-адреноблокаторов в лечении пациенток с императивными нарушениями мочеиспускания. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии 2009; 3: 18–22. Ermakova E.I. The possibilities of using a-blockers in the treatment of patients with imperative urination disorders. Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii 2009; 3: 18–22.
- **16.** Стрельцова О.С., Крупин В.Н., Тарарова Е.А., Киселёва Е.Б. Патогенез хронических воспалительных изменений в мочевом пузыре на примере лучевого повреждения. В кн.: Материалы XIV Конгресса Российского общества урологов. Саратов; 2014; с. 217–219. Strel'tsova О.S., Krupin V.N., Tararova E.A., Kiseleva E.B. Patogenez khronicheskikh vospalitel'nykh izmeneniy v mochevom puzyre na primere luchevogo povrezhdeniya. V kn.: Materialy XIV Kongressa Rossiyskogo obshchestva urologov [Pathogenesis of chronic inflammatory changes in the bladder by the example of radiation damage. In: Proceedings of the XIV Congress of the Russian Society of Urologists]. Saratov; 2014; p. 217–219.
- **17.** Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Eskoetter H. Nonantibiotic herbal therapy of uncomplicated lover urinary tract infection in women a pilot study. Planta Med 2013; 79(13): 1079–1288.
- **18.** Крупин В.Н., Нашивочникова Н.А. Профилактика посткоитального цистита у женщин. В кн.: Материалы XVIII Российского общества урологов и российско-китайского форума по урологии. Екатеринбург; 2018; с. 96. Krupin V.N., Nashivochnikova N.A. Profilaktika postkoital'nogo tsistita u zhenshchin. V kn.: Materialy XVIII Rossiyskogo obshchestva urologov i rossiyskokitayskogo foruma po urologii [Prevention of postcoital cystitis in women. In: Proceedings of the XVIII Russian Society of Urologists and the Russian-Chinese Forum on Urology]. Ekaterinburg; 2018: p. 96.
- **19.** Сычев Д.А. Применение препаратов клюквы в урологической практике: взгляд клинического фармаколога. Урология 2011; 6: 97–103. Sychev D.A. Cranberry preparations in urological practice: view of a clinical pharmacologist. Urologiia 2011; 6: 97–103.
- 20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста. Акушерство, гинекология и репродукция 2019; 13(2): 41–53. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Systematic analysis of research on d-mannose and the prospects for its use in recurrent infections of the urinary tract in women of reproductive age. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya 2019; 13(2): 41–53.

- **21.** Tabasi M., Asadi Karam M.R., Habibi M., Yekaninejad M.S., Bouzari S. Phenotypic assays to determine virulence factors of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) isolates and their correlation with antibiotic resistance pattern. Osong Public Health Res Perspect 2015; 6(4): 261–268, https://doi.org/10.1016/j.phrp.2015.08.002.
- **22.** Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И. Многоли-кий витамин D. Фарматека 2020; 27(4): 12–21. Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Verbovaya N.I. The many faces of vitamin D. Farmateka 2020; 27(4): 12–21.
- **23.** Тюзиков И.А., Коновалов Д.В., Братчиков О.И. Дефицит витамина D и инфекции нижних мочевых путей есть ли патогенетические связи? Эффективная фармакотерапия 2021; 17(17): 22–30. Tyuzikov I.A., Konovalov D.V., Bratchikov O.I. Vitamin D deficiency and lower urinary tract infections are there pathogenetic links? Effektivnaya farmakoterapiya 2021; 17(17): 22–30.
- **24.** Неймарк А.И., Шелковникова Н.В., Непомнящих Л.М., Давыдов А.В. Особенности хронического цистита, осложненного синдромом тазовой боли у женщин с варикозным расширением вен малого таза. Экспериментальная и клиническая урология 2014; 4: 100–105. Neymark A.I., Shelkovnikova N.V., Nepomnyashih L.M., Davidov A.V. The peculiarities of chronic cystitis complicated with pelvic pain syndrome in women with varicose disease of the pelvic veins. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya 2014; 4: 100–105.
- 25. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е., Казарян М.С., Карнушин Е.И., Газдиева З., Окороков А.А. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. Ростов н/Д: Изд-во РГМУ; 2000; 163 с. Rymashevskiy N.V., Markina V.V., Volkov A.E., Kazaryan M.S., Karnushin E.I., Gazdieva Z., Okorokov A.A. Varikoznaya bolezn' i retsidiviruyushchiy flebit malogo taza u zhenshchin [Varicose veins and recurrent pelvic phlebitis in women]. Rostov-on-Don: Izd-vo RGMU; 2000; 163 p.
- **26.** Екимов М.В. Типология и клинические проявления оргазмических дисфункций. Сексология и сексопатология 2003; 10: 2–11. Ekimov M.V. Typology and clinical manifestations of orgasmic dysfunctions. Seksologiya i seksopatologiya 2003; 10: 2–11.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **Н.А. Нашивочникова**, к.м.н., доцент кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **В. Н. Крупин,** д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **С.Ю. Зубова,** врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко.

Для контактов: Нашивочникова Наталья Алексеевна, e-mail: dom17.doctor@mail.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

ПРОГРАММА СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ: ОЦЕНКА КОСВЕННЫХ ЗАТРАТ

УДК 616–006.04 14.01.12 — онкология, 14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение Поступила 01.02.2022

А.В. Ухарский, П.В. Нестеров, Н.В. Кислов

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая онкологическая больница», Ярославль

Цель исследования — провести сравнительную оценку косвенных затрат модели скрининга колоректального рака на территории Ярославской области.

Материалы и методы. Проведена клинико-экономическая оценка косвенных затрат, связанных с диагностикой и лечением колоректального рака при существующем подходе к диагностике и лечению рака толстой кишки. Также построена клинико-экономическая модель стратегии скрининга колоректального рака на территории Ярославской области. После этого выполнен сравнительный анализ между стратегиями по таким показателям, как потери ВВП, потери в связи с временной нетрудоспособностью, расходы на средства реабилитации и выплат по инвалидности.

Результаты. Реализация программы скрининга колоректального рака на территории Ярославской области позволит снизить инвалидизацию населения на 29,3%, сократить ежегодные расходы на выплаты пенсии по инвалидности с 8,25 млн руб. до 5,46; снизить расходы на средства реабилитации пациентов с колоректальным раком с 3,35 млн руб. до 1,61. При этом из-за увеличения вновь выявленных случаев заболевания возрастут расходы на выплаты в связи с временной нетрудоспособностью с 20,4 млн руб. в год до 33,4. Суммарные потери ВВП от всех причин (преждевременная смертность, временная нетрудоспособность, инвалидизация населения) сократятся с 72,4 млн руб. в год до 30,4. При внедрении программы скрининга колоректального рака на территории Ярославской области общие косвенные потери, связанные с диагностикой и лечением этого заболевания, снизятся на 55,4%, со 145,56 млн руб. до 64,96.

Заключение. Внедрение программы скрининга колоректального рака на уровне региона является экономически обоснованным.

Ключевые слова: колоректальный рак; рак толстой кишки; скрининг колоректального рака; клинико-экономический анализ; эпидемиология колоректального рака; внутренний валовый продукт.

COLORECTAL CANCER SCREENING PROGRAM IN YAROSLAVL REGION: ASSESSMENT OF INDIRECT COSTS

A.V. Ukharskiy, P.V. Nesterov, N.V. Kislov

The state budgetary institution of health care of the Yaroslavl region "Clinical oncological hospital", Yaroslavl

The purpose of the study is to conduct a comparative assessment of the indirect costs of the colorectal cancer screening model in the Yaroslavl region.

Materials and methods. The clinical and economic assessment of the indirect costs associated with the diagnosis and treatment of colorectal cancer in the existing approach to the diagnosis and treatment of colon cancer was carried out. A clinical and economic model of the strategy for screening colorectal cancer in the Yaroslavl region was also built. After that, a comparative analysis was performed between the strategies in terms of such indicators as GDP losses, losses due to temporary disability, expenditures on rehabilitation facilities and disability payments.

Results. The implementation of the screening program for colorectal cancer in the Yaroslavl region will reduce the disability rate by 29.3%, reduce the annual cost of disability pensions from 8.25 million rubles up to 5.46; reduce the cost of rehabilitation of patients with colorectal cancer from 3.35 million rubles up to 1.61. At the same time, due to the increase in newly detected cases of the disease, the cost of payments due to temporary disability will increase from 20.4 million rubles. per year to 33.4. The total loss of GDP from all causes (premature mortality, temporary disability, disability of the population) will be reduced from 72.4 million rubles per year up to 30.4. With the introduction of a screening program for colorectal cancer in the Yaroslavl region, the total indirect losses associated with the diagnosis and treatment of this disease will decrease by 55.4%, from 145.56 million rubles up to 64.96.

Conclusion. The introduction of a colorectal cancer screening program at the regional level is economically justified. **Key words:** colorectal cancer; colon cancer; screening for colorectal cancer; clinical and economic analysis; epidemiology of colorectal cancer; gross domestic product.

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания занимают второе место среди всех причин смертности в Российской Федерации. Ежегодно от рака в России умирает более 290.000 человек [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями второе-третье место стабильно занимает колоректальный рак (КРР). По данным ВОЗ, за 2020 г. общее количество вновь выявленных случаев КРР во всем мире составило 1,93 млн. По прогнозам ВОЗ, в 2030 г. заболеваемость КРР превысит 2,2 млн в год, а смертность от этой патологии возрастет до 1,1 млн ежегодно. Более того, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости КРР среди лиц моложе 45 лет [2]. В структуре смертности от новообразований различной локализации смертность от КРР занимает второе место (935 тыс. человек), уступая только таковой от рака легкого (1,8 млн человек) [3].

Наибольший показатель заболеваемости КРР наблюдается в Азии (Япония, Кувейт и Израиль), Северной Америке и различных странах Западной Европы, что связывают с увеличением распространенности факторов риска его развития (малоподвижный образ жизни, большое количество животных жиров в рационе). Вследствие этого КРР рассматривается как болезнь западного образа жизни [4]. Ввиду неуклонного экономического роста, наблюдающегося в нашей стране, Россия также входит в клуб стран, для которых колоректальный рак становится актуальной медико-социальной проблемой.

В России также отмечается высокий уровень заболеваемости и смертности от КРР (более 77 тыс. новых случаев за 2019 г.). В структуре онкологической заболеваемости в России рак ободочной, прямой кишки и ануса занимает третье место и составляет 12,1%. Среди мужского населения показатель достигает 12,4% — это третье место после злокачественных новообразований легких (16,3%) и предстательной железы (15,7%). У женщин КРР составляет 11,7% в структуре заболеваемости ЗНО и занимает третье место после опухолей молочной железы (21,2%) и кожи (15,2%).

Обращает на себя внимание, что в 48,7% случаев КРР выявляется на 3-й или 4-й стадии [1]. Важно отметить, что при своевременной диагностике эффективность лечения данной патологии достаточно высока (5-летняя выживаемость при I–III стадиях — 50–60%, в то время как при IV стадии составляет менее 10%) [5].

Скрининг КРР — один из немногих эффективных скринингов на наличие онкологических заболеваний. По эффективности он уступает только скринингу рака шейки матки [6].

Реализация скрининговых программ КРР позволя-

 Скрининг колоректального рака
 № 2 (71) 2022
 73

ет добиться снижения летальности от данной патологии на 15–33% в общей популяции и на 45% у участников в зависимости от типа используемого анализа и частоты проведения исследования [4, 7], а также уменьшить показатели заболеваемости на 20% благодаря ранней диагностике предраковых заболеваний (полипы и т.д.) и их элиминации [8].

Однако в условиях страховой медицины и ограниченности ресурсов затраты на массовые обследования людей при скрининге должны быть обоснованы, что диктует необходимость проведения клинико-экономического анализа данных программ [9].

Внедрение популяционных программ скрининга часто сопровождается оценкой соотношения выгод, который дает программа в показателях здоровья населения, и затрат на проведение программы. При такой оценке дополнительные выгоды в виде числа предотвращенных смертей от рака, увеличения числа лет жизни или числа лет жизни с поправкой на качество (QALY) от внедрения скрининга соотносятся с дополнительными затратами, которые возникают при его проведении. Программа считается экономически эффективной, если затраты на достижение одного дополнительного года жизни с поправкой на качество не превосходят некоторого заранее определенного порога готовности общества платить (willingness to pay, WTP) за год здоровой жизни. Порог экономической эффективности медицинских вмешательств оценивается в значение утроенного внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения за год здоровой жизни [10]. То, что стоит меньше однократного ВВП на душу населения за год здоровой жизни, считается очень эффективным [11]. В настоящее время это определение вызывает много споров, и признается, что процесс принятия решений при планировании общественного здравоохранения гораздо более сложный. Однако оценка величины расходов на один дополнительный год здоровой жизни дает ориентир при принятии решений. И конечно, из двух возможных программ должна выбираться та, что обеспечивает меньшее значение таких расходов [12].

Нами ранее также предпринята попытка провести анализ клинико-экономической эффективности программы скрининга КРР на территории отдельно взятого региона — Ярославской области. В результате было показано, что в перспективе 15 лет после старта программы расходы на диагностику и лечение КРР сократятся на 16,1% по сравнению со стратегией отсутствия скрининга [13].

Однако зачастую клинико-экономические исследования программ скрининга КРР направлены на сравнительную оценку прямых затрат, связанных с диагностикой и лечением рака толстой кишки, не учитывая потенциальные косвенные параметры, такие как потери ВВП из-за преждевременной смертности и инвалидизации, расходы на средства реабилита-

ции, выплаты пенсии по инвалидности и выплаты по листкам нетрудоспособности.

Цель исследования — провести сравнительную оценку косвенных затрат модели скрининга колоректального рака на территории Ярославской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для клинико-экономической оценки косвенных затрат модели скрининга КРР на территории Ярославской области мы попытались сравнить данный подход с эффективностью и затратами при отсутствии скрининга рака толстого кишечника в этом регионе.

На данный момент в Ярославской области планируется реализация программы скрининга КРР. Для оценки клинико-экономической эффективности программы нами была построена модель, на базе которой мы проводили расчеты.

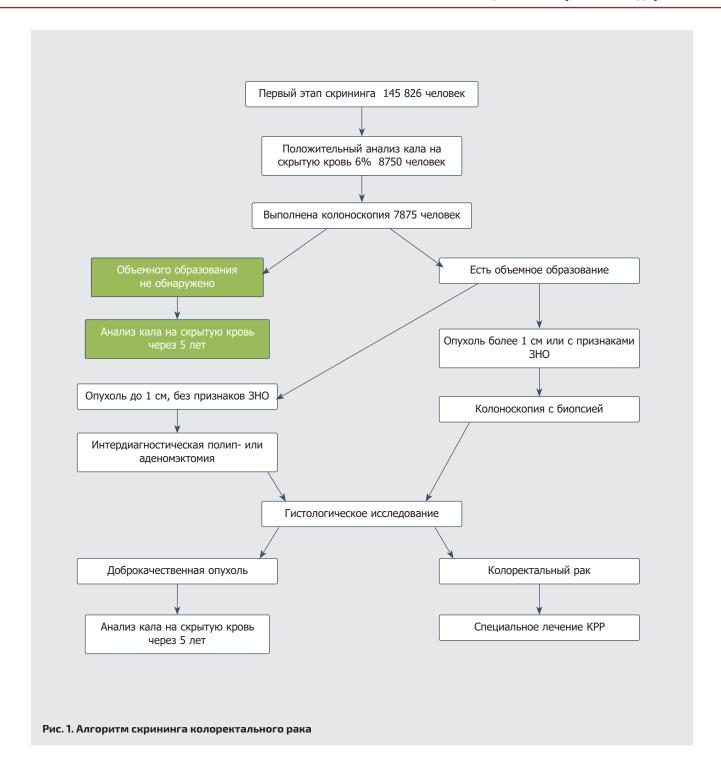
Работа основана на данных 2019 г., так как в последующие годы в связи с эпидемиологической обстановкой по COVID-19 и снижением доступности медицинской помощи на амбулаторном этапе значительно изменились в худшую сторону статистические показатели по заболеваемости и выявляемости КРР. Одновременно с этим отмечены и негативные тенденции в экономических показателях, которые даже сейчас не достигли допандемийных значений.

Результаты уже реализованных программ показывают, что двухэтапный скрининг КРР на основе анализа кала на скрытую кровь эффективен при охвате не менее 60% декретированного населения. Одновременно с этим доля охвата популяции редко значительно превышает данные показатели в связи с организационными трудностями [14–16].

Согласно Европейским рекомендациям, мужчины и женщины в возрасте 50-74 года должны проходить скрининг рака толстой кишки [17]. Опираясь на эти данные, мы определили, что в нашей модели популяционному скринингу будет подвергнуто население Ярославской области в возрасте от 50 до 75 лет. Статистические данные о социально-экономических показателях в Ярославской области нами получены из ежегодного статистического сборника, издаваемого территориальным органом Федеральной службы государственной статистики по Ярославской области [18]. Численность населения Ярославской области в возрасте от 50 до 75 лет составляет 486.087 человек. Исходя из этого, расчетное число лиц, включенных в программу скрининга, может составить 291.652 человека.

Принципиальный алгоритм скрининга на территории Ярославской области представлен на рисунке 1.

Периодичность проведения скрининга — 1 раз в 2 года, так как по эффективности это сравнимо с ежегодным обследованием, но делает программы скрининга экономически обоснованными [19–21]. Та-

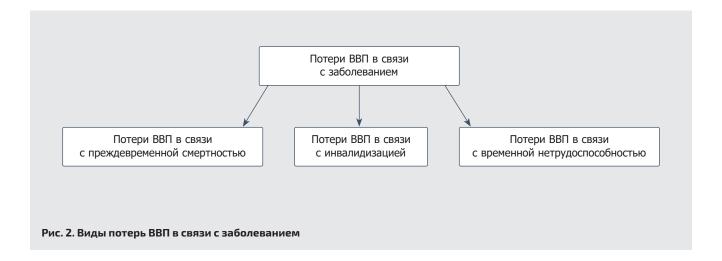


ким образом, ежегодный скрининг КРР в нашей модели пройдет 145.826 человек.

Клинико-экономический анализ по сути представляет собой сравнение двух или более медицинских технологий (диагностики, профилактики, лечения и реабилитации) на основе комплексного взаимосвязанного учета результата медицинских вмешательств и затрат на их выполнение [22]. В настоящее время клинико-экономический анализ — основной

метод комплексной оценки клинико-экономической эффективности медицинских технологий (вмешательств) в процессе выбора определенных методик лечения.

К непрямым расходам при оценке затрат на диагностику и лечение КРР мы отнесли выплаты компенсации по листку нетрудоспособности, выплаты пенсий по инвалидности, расходы на реабилитацию пациентов. Также мы постарались оценить потери



ВВП. Для расчетов использовали методику и формулы, определенные приказом Министерства экономического развития РФ, Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Минфина РФ и Федеральной службы государственной статистики от 10 апреля 2012 г. № 192/323н/45н/113 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» (https://minjust.consultant.ru/documents/1960).

Частоту выставления той или иной группы инвалидности мы оценивали по отчетам регионального отделения МСЭК. Размеры выплат по инвалидности на территории РФ за 2019 г. опубликованы на официальном сайте Пенсионного фонда Российской Федерации (https://pfr.gov.ru/).

Данные о средней продолжительности листка нетрудоспособности в зависимости от стадии КРР и проводимого лечения нами получены в организационнометодическом отделе нашей клиники. Информация о среднем размере выплаты по временной нетрудоспособности представлена на сайте Ярославского регионального отделения фонда социального страхования Российской Федерации (http://fss.yaroslavl.ru/).

Одним из типичных исходов лечения пациента с КРР является выведение колостомы, что требует использования средств реабилитации в виде калоприемников. Согласно законодательству РФ, расходы на данный вид средства реабилитации должны покрываться за счет Фонда социального страхования РФ. Данные о размере компенсации нами взяты на сайте ведомства (https://fss.ru/).

Потери ВВП в связи с заболеванием представлены тремя основными видами: потери от преждевременной смертности, потери в связи с временной нетрудоспособностью, потери в связи с инвалидизацией (рис. 2).

Экономические потери в производстве ВВП от преждевременной **смертности населения** рассчитываются как упущенная выгода в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) из-за постоянного

выбытия (смерти) человека из сферы производства в отчетном году. Экономические потери от смертности населения рассчитываются отдельно за отчетный год, а также за период возможного дожития умершего в отчетном году до окончания возраста экономической активности (72 года) с учетом вероятности дожития до соответствующего возраста. Экономические потери от смертности населения от КРР рассчитываются по возрасту (одногодичным возрастным группам населения).

Экономические потери от смертности населения за отчетный год по каждому дифференцирующему фактору определяются как произведение численности лиц, умерших в возрасте 15 лет и старше, на объем ВВП в расчете на одного занятого, скорректированный на уровень занятости соответствующей половозрастной группы населения, с учетом усреднения времени смерти в течение года (поправочный коэффициент 0,5). По данным регионального канцер-регистра, средний возраст смерти пациента с КРР составляет 69 лет.

Упущенная выгода в производстве ВВП в результате преждевременной смертности оценивается по формуле:

YBCT x, s, d =
$$4Vx$$
, s, $d \times \frac{43x}{9} \times \frac{8B\Pi}{9} \times 0.5$

где:

УВСГх, s, d — упущенная выгода в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) в результате смертности лиц от КРР в отчетном году в возрасте 69 лет в Ярославской области;

ЧУx, s, d — число умерших в возрасте 69 лет обоих полов от КРР в Ярославской области в 2019 г.;

43x, s — численность занятых в экономике в возрасте 69 лет (1067 человек);

ЧН*х*, *s* — численность населения в возрасте 69 лет на территории ЯО (15.471 человек);

ВВП — валовой внутренний продукт Ярославской области, 469,8 млрд рублей;

ЧЗ — численность занятых в экономике в Ярославской области (626,6 тыс. человек);

0,5 — коэффициент, учитывающий распределение времени смертей в течение года.

Экономические потери от смертности населения за период возможного дожития рассчитываются по следующей формуле:

$$\mathbf{\textit{YBC}} x, s, d = \mathbf{\textit{YBC}} \Gamma x, s, d + \mathbf{\textit{YY}} x, s, d \times \frac{\mathbf{\textit{BBH}}}{\mathbf{\textit{Y3}}} \times \left[\sum_{i=x+1}^{22} \times \frac{\mathbf{\textit{Y3}}}{\mathbf{\textit{YH}}} j, s \times j - x \mathbf{\textit{PX}} \times \mathbf{\textit{Kj}} \right]$$

УВСx, s, d — упущенная выгода в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) в результате смертности лиц в возрасте (x) пола (s) по причине смерти (d) в Российской Федерации в отчетном году с учетом вероятности дожития и уровня занятости в результате смертности лиц;

УВСГх, s, d — упущенная выгода в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) в результате смертности лиц в отчетном году в возрасте (х) пола (s) по причине смерти (d) в Ярославской области в отчетном году;

ЧУx, s, d — число умерших от КРР со средним возрастом смерти;

ВВП — валовой внутренний продукт Ярославской области;

ЧЗ — численность занятых в Ярославской области; Ч3*j, s* — численность занятых в возрасте среднего возраста смерти от КРР в Ярославской области;

 $\forall H_j$, s — $\forall ucnehhoctb$ населения в возрасте (j)в Ярославской области;

j-xPx — вероятность дожития от возраста (x) до возраста (j) на основе таблиц смертности;

Кі — поправочный коэффициент для учета сокращенного рабочего времени и увеличенной продолжительности отпуска лиц возраста (j) младше 18 лет (для j=15 Kj=0,5922, для j=16 Kj=0,8636, для j=17 Kj=0,8636, для j>17 Kj=1).

Экономические потери от инвалидизации населения рассчитываются как сумма упущенной выгоды в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) из-за выбытия в связи с инвалидностью человека из сферы производства.

Экономические потери от инвалидизации населения рассчитываются как разница между объемом ВВП, который мог быть создан гражданами, ставшими инвалидами (произведение численности инвалидов на ВВП в расчете на 1 занятого с учетом уровня занятости соответствующей половозрастной группы населения), и объемом ВВП, созданным работающими инвалидами (произведение численности инвалидов на ВВП в расчете на 1 занятого с учетом уровня занятости инвалидов соответствующей группы, а также сокращенной продолжительности рабочего времени и увеличенной продолжительности отпуска инвалидов).

Расчет экономических потерь от инвалидизации

населения осуществляется по следующей формуле:

$$\textit{YBM}\ x,g = \frac{BB\Pi}{43} \times \left[4\text{U}\ x,g \times \frac{43\text{ x},s}{4\text{H}\ x,s} - \frac{43\text{U}g}{4\text{U}g} \times 4\text{U}\ x,g \times Kg \right]$$

где:

УВИx, g — упущенная выгода в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) в результате инвалидности лиц в возрасте (х), группы инвалидности (g) в Российской Федерации;

ВВП — валовой внутренний продукт Ярославской области;

ЧЗ — численность занятых в Ярославской области; ЧИx, g — численность инвалидов в возрасте (x) группы инвалидности (g) в результате КРР в Ярославской области;

ЧЗх, s — численность занятых в возрасте (x) в Ярославской области;

ЧНx, s — численность населения в возрасте (x) в Ярославской области;

ЧЗИg — численность инвалидов, занятых в экономике, группы инвалидности (g) в Российской Федера-

ЧИд — численность инвалидов группы инвалидности (д) в Российской Федерации;

Кд — поправочный коэффициент для учета сокращенного рабочего времени и увеличенной продолжительности отпуска инвалидов (для g<3 Kg=0,8674, для g=3 Kg=0,991).

Накопление и обработка материалов исследования производились с использованием прикладного пакета программ «Statistica» Version 7.0 (Stat Soft, USA) и электронных таблиц Microsoft Excel для Windows. Выявление различий по количественным данным осуществлялось по t-критерию Стьюдента. Критерием статистической достоверности полученных данных мы принимали значение показателя р<0,05 (95% уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На территории Ярославской области в 2019 г. взято на учет 737 пациентов с КРР (табл. 1). Для расчетов пациенты, которым не проведено стадирование заболевания, были равномерно распределены в группы по стадиям процесса (по одному в IV, III, II и 2 в I).

Средний возраст диагностики КРР на территории Российской Федерации составляет 65,5-67,8 года [23]. По данным канцер-регистра, этот показатель в Ярославской области равен 66,1 года. Мы не располагаем сведениями о среднем возрасте смерти этой категории пациентов. Однако в РФ данный показатель составляет 69 лет. Именно это значение мы и взяли за основу в наших расчетах.

Анализ реализованных программ скрининга на территории РФ и стран СНГ [24-26] показывает, что вне-

Таблица 1 Структура заболеваемости колоректальным раком по стадиям на территории Ярославской области в 2019 г., кол-во пациентов, абс. число (%)

Стадия	Ободочная кишка	Прямая кишка	Толстый кишечник всего
I	79 (17,2%)	51 (18,1%)	130 (17,6%)
II	171 (37,4%)	97 (34,5%)	268 (36,4%)
III	73 (16,1%)	57 (20,3%)	130 (17,6%)
IV	133 (29,0%)	71 (25,3%)	204 (27,7%)
Не установлена	0 (0%)	5 (1,8%)	5 (0,7%)
Bcero	456	281 (100%)	737 (100%)

Продолжительность жизни пациентов с КРР в зависимости от стадии

Стадия КРР	Средняя продолжительность жизни пациента, лет	Число пациентов в модели скрининга КРР	Весовой коэффициент	Значение
I	8,2 (±3,1)	325	0,367	3,015
II	6,9 (±2,4)	325	0,367	2,530
III	2,9 (±1,2)	145	0,164	0,476
IV	1,1 (±1,8)	89	0,100	0,111
Средневзвешенная продолжительность жизни пациентов с КРР в модели скрининга, лет				6,138

Таблица З Число пациентов с КРР, прошедших МСЭ, в зависимости от стадии выявления заболевания в Ярославской области в 2019 году

Стадия	1 группа (n)	2 группа (n)	3 группа (n)	Bcero (n)
I-II	0	2	18	20
III	4	31	4	39
IV	14	53	4	71
Всего	18	86	26	130

дрение программ ранней диагностики КРР за счет активного выявления увеличивает заболеваемость данной патологией в первые годы на 20%. Перенося эти данные на нашу модель, мы можем ожидать увеличения количества новых случаев КРР до 884 в год на территории Ярославской области после внедрения программы. Одновременно с увеличением числа выявленных случаев КРР ожидается изменение структуры распределения по стадиям, в которых будет диагностироваться рак толстой кишки, в сторону ранних форм на фоне программы скрининга, что несомненно скажется на показателях выживаемости пациентов и инвалидизации. Для оценки клинико-экономической эффективности мы расчетными методами оценили изменение ожидаемой продолжительности жизни пациентов с КРР. При расчетах пользовались данными канцер-регистра Ярославской области (табл. 2).

Смертность на первом году после установки диагноза при раке ободочной кишки по данным статистики составила 32,9%, для рака прямой кишки — 26,5% (рис. 3). Одногодичная летальность напрямую зависит от запущенности заболевания на момент постановки диагноза. Как показано в нашей предыдущей работе [13], при реализации программы скрининга ожидается снижение данного показателя до 14,55% для рака ободочной кишки и до 12,38% для рака прямой кишки.

По тяжести инвалидности рак толстой кишки занимает первое место среди других локализаций рака. При первичном освидетельствовании на МСЭ 95% больных определяется инвалидность ІІ или І группы (табл. 3). Инвалидизация пациентов с КРР в среднем составляет 20–25%.

Средний размер выплат по инвалидности на тер-

Таблица 2

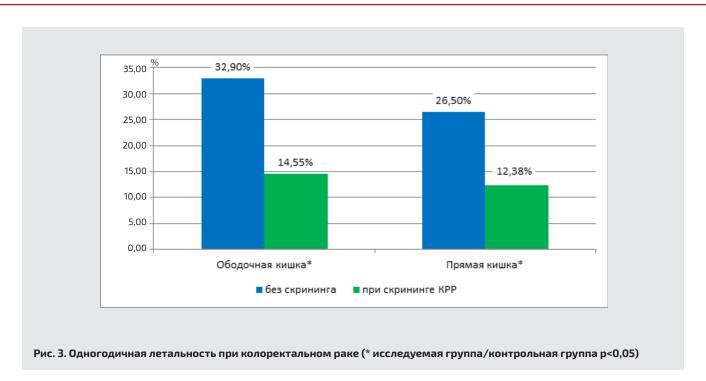


Таблица 4 Распределение пациентов с КРР, прошедших МСЭ, в зависимости от стадии выявления заболевания в модели скрининга на территории Ярославской области

Стадия	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Bcero
I–II	0	3	32	35
III	3	24	3	30
IV	6	19	2	27
Bcero	9	46	37	92

ритории РФ в 2019 г. составлял: 3-я группа инвалидности — 4053 руб., 2-я группа — 4770 руб., 1-я группа — 9538 руб.

Расходы на выплату пенсии по инвалидности при стратегии отсутствия скрининга КРР на территории Ярославской области составят: $(18.9538 + 86.4770 + 26.4053) \cdot 12 = 8.247.384$ руб.

Инвалидизация пациентов значительно отличается в зависимости от того, в какой стадии был выявлен КРР и, соответственно, какому объему терапии подвергались данные пациенты.

Так, при I–II стадии заболевания инвалидизация не превышает 5%. При этом 90% пациентов, получивших инвалидность, имеют 3-ю группу инвалидности.

При III стадии КРР инвалидизация увеличивается до 30–35%. При этом только 10% имеют 3-ю группу инвалидности, 80% — 2-ю группу, 10% — 1-ю группу.

При IV стадии заболевания инвалидизация также составляет порядка 35%. 3-ю группу инвалидности имеют не более 5%, 2-ю группу — 75%, 1-ю группу — 20%.

Как было указано ранее, в случае реализации программы скрининга КРР в Ярославской области возможно выявление 884 случаев КРР, из которых: I–II стадию будут иметь 707 человек, III стадию — 98 человек, IV стадию — 79 человек. Соответствующее распределение по группам инвалидности представлено в таблице 4.

Расходы на выплату пенсии по инвалидности при стратегии отсутствия скрининга КРР составят: $(9.9538 + 46.4770 + 37.4053) \cdot 12 = 5.462.676$ руб.

Таким образом, мы предполагаем, что старт программы скрининга позволит уменьшить инвалидизацию пациентов на 29,3% уже в первые годы реализации программы, уменьшит удельный вес 1-й и 2-й групп в структуре инвалидности и сократит выплаты пенсии по инвалидности на 2.785.158 руб.

В среднесрочной перспективе после начала реализации программы мы предполагаем получить следующие результаты (табл. 5).

К 5-му году реализации программы мы ожидаем снижения инвалидизации на 40,7%. К 10-му году дан-

Число пациентов с КРР, ставших инвалидами в среднесрочной перспективе в модели скрининга

Группа инвалидности	Без скрининга КРР (n)	5-й год реализации программы (n)	10-й год реализации программы (n)
3-я	18	30	25
2-я	86	24	20
1-я	26	23	20
Bcero	130	77	65

ная цифра увеличится до 50%. Удельный вес первой группы инвалидности снизится с 86,1 до 61,0% через 5 лет.

Временная нетрудоспособность. Средняя выплата по листку нетрудоспособности в Ярославской области в 2019 г. составляла 833,2 руб. в сутки. Средние сроки утраты трудоспособности при КРР зависят от стадии заболевания и соответствующего объема лечения:

I–II стадия — медиана 70 дней (min-max: 44–87);

III–IV стадия — медиана 98 дней (min-max: 80–115) с последующим проведением МСЭ.

При этом 40% случаев КРР выявлены у лиц трудоспособного возраста.

В 2019 г. у 54% пациентов с КРР (398 человек) эта патология была диагностирована в I и II стадии, в том числе у 160 лиц трудоспособного возраста. Выплата по листкам нетрудоспособности для данной категории пациентов составила: 160·70·833,2 = 9.331.840 руб. в год.

У 339 человек КРР выявлен в поздних стадиях заболевания, в том числе у 135 человек трудоспособного возраста. Выплата по листкам нетрудоспособности составила 135-98-833,2 = 11.023.236 руб. в год.

Итого предполагаемый объем выплат по листкам нетрудоспособности у пациентов с КРР при стратегии отсутствия скрининга составил 20.355.076 руб. в год.

Как показывают исследования, реализация программы скрининга ведет к увеличению доли пациентов с КРР, у которых заболевание выявляется в трудоспособном возрасте, в среднем до 60% [27].

Учитывая эти данные, при реализации стратегии скрининга КРР количество пациентов с I и II стадией заболевания в Ярославской области может составить 424 человека. Размер выплаты по листку нетрудоспособности составит: 424·70·833,2 = 24.729.376 руб.

Количество трудоспособных пациентов с III и IV стадией КРР может быть 106 человек. Объем выплат по листку нетрудоспособности у данной категории пациентов будет равняться: 106.98.833,2 = 8.655.282 руб.

Таким образом, общая сумма выплат по листкам нетрудоспособности в парадигме скрининга КРР может составить 33.384.658 руб., что на 13.029.582 руб.

больше по сравнению со стратегией отсутствия скрининга.

Средства реабилитации. Один из типичных исходов лечения пациента с КРР — выведение колостомы, что требует использования средств реабилитации в виде калоприемников. Согласно законодательству РФ, расходы на данный вид средства реабилитации должны покрываться за счет ФСС. Средние расходы на приобретение калоприемников составляют 90 руб. на одного пациента в сутки, или 32.850 руб. в год.

В отсутствие скрининга в Ярославской области количество пациентов с КРР, которым требуются средства реабилитации, в 2019 г. составило 102 человека. Расходы на средства реабилитации могут доходить до 3.350.700 руб.

В среднем 30% операций при KPP в III–IV стадии заканчиваются наложением колостомы.

Реализация программ скрининга КРР позволит снизить количество пациентов с запущенными стадиями заболевания и, соответственно, уменьшить количество пациентов с колостомами до 53 человек. Расходы на средства реабилитации при этом составят 1.741.050 руб. в год.

Реализация программы скрининга КРР позволит сократить расходы на средства реабилитации на 1.609.650 руб.

Потери ВВП. При расчетах потерь ВВП от преждевременной смертности мы исходили из данных регионального канцер-регистра Ярославской области, что средний возраст смерти пациента с КРР составляет 69 лет. Валовый внутренний продукт Ярославской области равнялся в 2019 г. 469,8 млрд рублей, а численность занятых в экономике Ярославской области — 626,6 тыс. человек. С учетом этих данных в отсутствие программы скрининга потери ВВП от преждевременной смертности населения от КРР в трудоспособном возрасте составили 11.407.223 за год. Упущенная выгода в производстве ВВП в период дожития (до 72 лет) была 42.834.805. Таким образом, в отсутствие скрининга КРР потери ВВП от преждевременной смертности населения составили 54.242.028 руб.

На данный момент в литературе нам не удалось

обнаружить сведений об изменении среднего возраста смерти пациентов с КРР в регионах РФ, в которых внедрены программы скрининга КРР.

Будет неправомерным использовать данные по смертности от КРР в странах Запада, США и Канаде, так как социально-экономические показатели в этих странах значительно отличаются от РФ.

Для расчета предполагаемой средней продолжительности жизни пациентов с КРР будет сделан ряд допущений:

- 1. При стратегии скрининга КРР средний возраст диагностики заболевания, как показано ранее, составит 66,1 года.
- 2. 80% пациентов будут иметь ранние стадии заболевания с уровнем 5-летней РСВ 90%; остальные 20% будут иметь запущенные формы КРР с ожидаемой продолжительностью жизни в среднем 2 года.
- 3. Средний возраст смерти от КРР при реализации стратегии скрининга и с учетом весового коэффициента может составить 71,2 года.

С учетом этих данных при внедрении скрининга КРР на территории Ярославской области мы ожидаем снижения потерь ВВП из-за преждевременной смертности на 46.339.557 руб., до 7.902.470 руб. Различия между подходами статистически достоверны (p<0,05).

Потери ВВП от инвалидизации населения мы рассчитывали согласно формуле по каждой группе инвалидности отдельно с учетом того, что средняя продолжительность жизни пациентов с КРР 69,1 года. Потери ВВП в отсутствие программы скрининга от инвалидизации составили: инвалиды 3-й группы — 1.940.647 руб., 2-й группы — 7.795.395 руб., инвалиды 1-й группы — 1.794.925 руб. Таким образом, потери ВВП от инвалидизации пациентов с КРР в отсутствие скрининга составят 11.530.968 руб.

Как показано ранее, при реализации стратегии скрининга мы ожидаем уменьшения инвалидизации пациентов от КРР. С другой стороны, мы предполагаем увеличение продолжительности жизни пациентов. Поэтому давать оценку потерям ВВП от инвалидизации стоит с оглядкой на размер потери ВВП от преждевременной смертности.

Объем недопроизведенного ВВП при реализации программы скрининга на территории Ярославской области: инвалиды 3-й группы — 5.357.785 руб., инвалиды 2-й группы — 8.061.420 руб., инвалиды 1-й группы — 1.790.427 руб. (исследуемая группа/контрольная группа р<0,05).

При расчете потерь ВВП в связи с временной нетрудоспособностью учитывали, что средняя продолжительность нетрудоспособности составляет при I—II стадии — 70 дней, III—IV стадии — в среднем 98 дней с последующим проведением МСЭ.

В 2019 г. КРР был выявлен в I и II стадии у 398 пациентов, из которых 21 человек был трудоустроен. Потери ВВП среди пациентов с I–II стадией заболе-

вания составили 3.019.581 руб. У 339 человек КРР выявлен в поздних стадиях заболевания (18 пациентов были трудоустроены). Потери ВВП среди пациентов с III—IV стадией заболевания составили 3.623.498 руб.

Итого потери ВВП от временной утраты трудоспособности в стратегии отсутствия скрининга достигли 6.643.079 руб.

В случае реализации программы скрининга КРР в области возможно выявление 884 случаев КРР, из которых I–II стадию будут иметь 707 человек, III–IV стадию — 177 человек. Реализация программы скрининга наверняка снизит средний возраст диагностики КРР, однако мы не имеем достоверных данных о том, до каких значений. Поэтому не стали принимать это в расчет и дали оценку исходя из того, что возраст диагностики не поменяется. Потери ВВП составят 7.275.753 руб. (исследуемая группа/контрольная группа p<0,05).

Проводя интегральную оценку потерь ВВП по всем причинам, мы увидели, что суммарные потери ВВП при отсутствии скрининга КРР составили 72.416.075 руб. Реализация программы скрининга КРР на территории Ярославской области позволит сократить потери ВВП от всех причин до 30.387.855 руб. (исследуемая группа/контрольная группа р<0,05).

Суммируя все непрямые потери, связанные с диагностикой и лечением КРР, можно сделать вывод, что реализация программы скрининга КРР на территории Ярославской области позволит сократить косвенные траты на 80,6 млн рублей, со 145,6 до 65,0 млн рублей (исследуемая группа/контрольная группа p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ стоимостной эффективности скрининговых программ по КРР показывает, что данные проекты достигают довольно больших успехов при вполне приемлемых для общества затратах. Скрининг КРР экономически более выгоден, чем многие другие скрининговые программы, широко вошедшие в практику в ряде зарубежных стран, например, маммография как метод скрининга рака молочной железы. В США, по данным G.S. Gazelle, год продления жизни больным раком молочной железы или шейки матки при проведении скрининговых программ обходится в \$8000-50000, а стоимость одного года продления жизни больным КРР благодаря программам, основанным на выявлении скрытой крови в кале, составляет, по различным источникам, от 2 до 15000\$. При проведении колоноскопии в качестве скрининговой программы 1 раз в 10 лет аналогичные цифры составляют \$9000-22000 за один год продления жизни пациента [28]. Примерная стоимость скрининга населения США — более 1 млрд долларов в год.

В Европе один год продления жизни больным КРР обходится приблизительно в \$5000 [29]. Стоимость продления года жизни больным КРР благодаря программе исследования скрытой крови в кале в Дании составила \$2100–5300. Стоимость австралийской программы по скринингу КРР, в которой участвовали 24.000 пациентов, составила примерно 740.000\$ в год, что соответствует 4800\$ при выявлении каждого случая полипа и 15.700\$ при выявлении одного больного КРР [30].

При проведении в Японии программы скрининга КРР иммунохимическим методом выявления скрытой крови в кале стоимость одного теста составила \$10,91, при положительном результате теста дальнейшее обследование пациента обходилось в \$136,36. Стоимость выявления одного случая КРР благодаря данной программе составила \$4136,36 [31].

Оценка экономической эффективности скрининговых программ — неотъемлемая часть планирования внедрения этих методик на территории страны или региона. Хотя рандомизированные испытания предоставляют наиболее убедительные доказательства эффективности программ скрининга, их результаты не применимы напрямую для оценки эффективности национальных программ скрининга [32]. Это связано с тем, что невозможно напрямую экстраполировать результаты внедрения медицинских технологий из одной страны в другую [32]. Очевидно, что в конкретной стране и в конкретное время распространенность заболевания отличается от той, которая наблюдалась в конкретном рандомизированном испытании в другой стране. Различаются также и диагностические тесты, и многие другие параметры.

Немаловажной при оценке клинико-экономической эффективности является именно оценка косвенных затрат, связанных с внедрением той или иной методики диагностики или лечения заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка клинико-экономических параметров новых методов и подходов в диагностике и лечении является неотъемлемой частью программы по их внедрению в практическую деятельность. Проведенное нами исследование показывает высокую клинико-экономическую эффективность программы двухэтапного скрининга колоректального рака. Это выражается в сокращении не только прямых, но и косвенных затрат на диагностику и лечение колоректального рака на 55,4%, со 145,6 до 65,0 млн рублей ежегодно. Также в результате моделирования определено, что в долгосрочной перспективе программа скрининга позволит снизить инвалидизацию пациентов с колоректальным раком на 40,7%.

Финансирование исследования и конфликт

интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2020; 252 с. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)]. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (editors). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena; 2020; 252 p.
- **2.** Информационный бюллетень BO3. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer. *Informatsionnyy byulleten'* VOZ [WHO Newsletter]. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
- **3.** Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., Гатауллин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска. Поволжский онкологический вестник 2021; 12(4): 52–59. Starostin R.A., Gataullin B.I., Valitov B.R., Gataullin I.G. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik* 2021; 12(4): 52–59.
- **4.** Benard F., Barkun A.N., Martel M., von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol* 2018; 24(1): 124–138.
- **5.** Wolf A.M.D., Fontham E.T.H., Church T.R., Flowers C.R., Guerra C.E., LaMonte S.J., Etzioni R., McKenna M.T., Oeffinger K.C., Shih Y.T., Walter L.C., Andrews K.S., Brawley O.W., Brooks D., Fedewa S.A., Manassaram-Baptiste D., Siegel R.L., Wender R.C., Smith R.A. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(4): 250–281, https://doi.org/10.3322/caac.21457.
- **6.** Барчук А.А., Раскина Ю.В., Смирнова О.А., Беляев А.М., Багненко С.Ф. Скрининг онкологических заболеваний на уровне государственных программ: обзор, рекомендации и управление. *Общественное здоровье* 2021; 1(1): 19–31, https://doi.org/10.21045/2782–1676–2021–1–19–31. Barchuk A.A., Raskina Yu.V., Smirnova O.A., Belyaev A.M., Bagnenko S.F. Cancer screening at the level of state programs: review, recommendations and management. *Obshchestvennoe zdorov'e* 2021; 1(1): 19–31, https://doi.org/10.21045/2782–1676–2021–1–19–31.
- **7.** Marth C., Landoni F., Mahner S., McCormack M., Gonzalez-Martin A., Colombo N.; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv72-iv83, https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220.
- 8. Солодкий В.А., Станоевич У., Боженко В.К., Захаренко М.В., Гончаров С.В., Крашихина Т.В., Рагимов В.А., Гребенкин Е.Н. Скрининг колоректального рака: прошлое, настоящее, будущее. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2020; 20(2): 144–161. Solodkiy V.A., Stanoevich U., Bozhenko V.K., Zakharenko M.V. Goncharov S.V., Krashikhina T.V., Ragimov V.A., Grebenkin E.N. Colorectal cancer screening: past, present and future. Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii 2020; 20(2): 144–161.

- 9. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Беляев А.М., Гомболевский В.А., Нефедова А.В., Канаев С.В., Барчук А.С., Щербаков А.М., Нефедов А.О., Тарков С.А., Гагуа К.Э., Костицын К.А. Эффективность скрининга онкологических заболеваний. Вопросы онкологии 2017; 63(4): 557–567. Вагсник А.А., Arseniev A.I., Belyaev A.M., Gombolevsky V.A., Nefedova A.V., Kanaev S.V., Barchuk A.S., Shcherbakov A.M., Nefedov A.O., Tarkov S.A., Gagua K.E., Kostitsyn K.A.The effectiveness of screening for cancer. Voprosy onkologii 2017; 63(4): 557–567.
- **10.** Carethers J.M. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening. *Annu Rev Med* 2020; 71: 59–69, https://doi.org/10.1146/annurev-med-103018-123125.
- **11.** Marseille E., Larson B., Kazi D.S., Kahn J.G., Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* 2015; 93(2): 118–124.
- **12.** Bertram M.Y., Lauer J.A., de Joncheere K., Edejer T., Hutubessy R., Kieny M.-P., Hill S.R. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ* 2016; 94(12): 925–930.
- **13.** Нестеров П.В., Ухарский А.В., Кислов Н.В. Региональная клинико-экономическая модель скрининга колоректального рака. *Исследования и практика в медицине* 2020; 7(3): 146–159, https://doi.org/10.17709/2409–2231–2020–7–3–15. Nesterov P.V., Ukharskiy A.V., Kislov N.V. Regional clinical and economic model of colorectal cancer screening. *Issledovania i praktika v medicine* 2020; 7(3): 146–159, https://doi.org/10.17709/2409–2231–2020–7–3–15.
- **14.** Никонов Е.Л. Применение фекальных тестов в программах скрининга колоректального рака. Доктор.Ру. Гастроэнтерология 2018; 3:16–22. Nikonov E.L. Faecal tests in colorectal cancer screening programs. *Doktor.Ru. Gastroenterologiya* 2018; 3:16–22.
- **15.** West N.J., Boustiere C., Fischbach W., Parente F., Leicester R.J. Colorectal cancer screening in Europe: differences in approach; similar barriers to overcome. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(7): 731–740, https://doi.org/10.1007/s00384-009-0690-6.
 - **16.** CDC press release. URL: http://www.cdc.gov/media/.
- **17.** Rex D.K., Boland C.R., Dominitz J.A., Giardiello F.M., Johnson D.A., Kaltenbach T., Levin T.R., Lieberman D., Robertson D.J. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(7): 1016–1030, https://doi.org/10.1038/ajg.2017.174.
- **18.** Ярославская область. 2018. Статистический сборник. Под ред. Ваганова В.А., Чиркуна С.И., Завьялова Ф.И., Неклюдова В.А. Ярославль; 2018; 420 с. Yaroslavskaya oblast'. 2018. Statisticheskiy sbornik [Yaroslavl region. 2018. Statistical collection]. Vaganov V.A., Chirkun S.I., Zav'yalov F.I, Neklyudov V.A. (editors). Yaroslavl; 2018; 420 p.
- **19.** Schreuders E.H., Ruco A., Rabeneck L., Schoen R.E., Sung J.J., Young G.P., Kuipers E.J. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015; 64(10): 1637–1649, https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-309086.
- **20.** Cha J.M., Lee J.I., Joo K.R., Shin H.P., Jeun J.W., Lim J.U. Use of a low cut-off value for the fecal immunochemical test enables better detection of proximal neoplasia. *Dig Dis Sci* 2013; 58(11): 3256–3562, https://doi.org/10.1007/s10620-013-2819-2.
- **21.** Арустамян Г.Н. Клинико-экономический анализ и его роль в управлении качеством медицинской помощи. *Государ*-

- ственное управление. Электронный вестник 2011; 29: 1–13. Arustamyan G.N. Clinical and economic analysis and its role in quality management of medical care. Gosudarstvennoe upravlenie. Elektronnyy vestnik 2011; 29: 1–13.
- **22.** Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2021; 239 с. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2020 godu [The state of cancer care for the population of Russia in 2020]. Каргіп А.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (editors). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena; 2021; 239 p.
- 23. Чижиков А.В., Филимонов А.В., Билан Е.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры, пути решения проблемы. Тюменский медицинский журнал 2015; 17(3): 13– 16. Chizhikov A.V., Filimonov A.V., Bilan E.V. The occurrence of malignant neoplasms of the population of the Khanty-Mansiysk autonomous okrug — Yugra, ways to solve the problem. Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal 2015; 17(3): 13–16.
- **24.** Абдуллаев М.Ш., Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Мансурова А.Б. Показатели заболеваемости и сметрности рака прямой кишки, выявленного при колоректальном скрининге. *Вестник КазНМУ* 2016; 4: 415–419. Abdullayev M.Sh., Nurgaziyev K.Sh., Zhylkaydarova A.Zh., Mansurova A.B. Morbidity and mortality of colorectal cancer, detected in colorectal screening. *Vestnik KazNMU* 2016; 4: 415–419.
- **25.** Нургазиев К.Ш., Ижанов Е.Б., Кузикеев М.У., Лашкул С.В., Джуманов А.И. Программа ранней диагностики колоректального рака в РК. *Онкология и радиология Казахстана* 2011; 3: 47–48. Nurgaziev K.Sh., Izhanov E.B., Kuzikeev M.U., Lashkul S.V., Dzhumanov A.I. The program of early diagnosis of colorectal cancer in the Republic of Kazakhstan. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana* 2011; 3: 47–48.
- **26.** Shapiro J.A., Bobo J.K., Church T.R., Rex D.K., Chovnick G., Thompson T.D., Zauber A.G., Lieberman D., Levin T.R., Joseph D.A., Nadel M.R. A comparison of fecal immunochemical and high-sensitivity guaiac tests for colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(11): 1728–1735, https://doi.org/10.1038/ajg.2017.285.
- **27.** Subramanian S., Tangka F.K.L., Hoover S., Cole-Beebe M., Joseph D., DeGroff A. Comparison of program resources required for colonoscopy and fecal screening: findings from 5 years of the colorectal cancer control program. *Prev Chronic Dis* 2019; 16: e50, https://doi.org/10.5888/pcd16.180338.
- **28.** Zhong G.C., Sun W.P., Wan L., Hu J.J., Hao F.B. Efficacy and cost-effectiveness of fecal immunochemical test versus colonoscopy in colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020; 91(3): 684–697, https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.11.035.
- **29.** Gies A., Cuk K., Schrotz-King P., Brenner H. Fecal immunochemical test for hemoglobin in combination with fecal transferring in colorectal cancer screening. *United European Gastroenterol* J 2018; 6(8):1223–1231, https://doi.org/10.1177/2050640618784053.
- **30.** Jordan V., Khan M., Prill D. Breast cancer screening: why can't everyone agree? *Prim Care* 2019; 46(1): 97–115, https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.10.010.
- **31.** Oken M.M., Hocking W.G., Kvale P.A., Andriole G.L., Buys S.S., Church T.R., Crawford E.D., Fouad M.N., Isaacs C., Red-

ing D.J., Weissfeld J.L., Yokochi L.A., O'Brien B., Ragard L.R., Rathmell J.M., Riley T.L., Wright P., Caparaso N., Hu P., Izmirlian G., Pinsky P.F., Prorok P.C., Kramer B.S., Miller A.B., Gohagan J.K., Berg C.D.; PLCO Project Team. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 306(17): 1865–1873, https://doi.org/10.1001/jama.2011.1591.

32. Loomans-Kropp H.A., Umar A. Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine. *NPJ Precis Oncol* 2019; 28: 3, https://doi.org/10.1038/s41698-018-0075-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.В. Ухарский, к.м.н., заместитель главного врача по стратеги-

ческому развитию ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница»;

- **П.В. Нестеров,** к.м.н., главный врач ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница»;
- **Н.В. Кислов,** к.м.н., заместитель главного врача ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница» по медицинской части, главный внештатный онколог департамента здравоохранения и фармации Ярославской области.

Для контактов: Ухарский Андрей Вячеславович, e-mail: 8229990@gmail.com

84 M_A № 2 (71) 2022

НЕКОТОРЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРТИЗЫ И СОЦИ<mark>АЛЬНО</mark>Й ЗАЩИТЫ ИНВАЛИДОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ-СПИД 18 ЛЕТ И СТАРШЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УДК 614.1

3.2.2— эпидемиология; 14.02.03— общественное здоровье и здравоохранение Поступила 04.04.2022

Е.М. Углева, Т.Ю. Ямщикова

ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, Санкт-Петербург

Социальные гарантии граждан Российской Федерации в случае определения у них инвалидности закреплены в Конституции. История становления экспертизы, направленной на определение утраты трудоспособности, а в последующем медико-социальной экспертизы, рассмотрена в статье. Особое внимание уделено критериям определения инвалидности, в частности у больных ВИЧ-инфекцией/СПИД. Приведены исторические данные инвалидности у данной категории лиц.

Ключевые слова: инвалид; медико-социальная экспертиза; ограничения жизнедеятельности; Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ); ВИЧ-инфекция; СПИД.

SOME HISTORICAL ASPECTS OF THE EXAMINATION AND SOCIAL PROTECTION OF DISABLED PEOPLE WITH HIV INFECTION-AIDS 18 YEARS AND OLDER IN THE RUSSIAN FEDERATION

E.M. Ugleva, T.Yu. Iamshchikova

St. Petersburg Institute of advanced training of doctors-experts, Saint-Petersburg

Social guarantees for citizens of the Russian Federation in the event that their disability is determined are enshrined in the Constitution. The history of the formation of the examination aimed at determining the disability and subsequently the medical and social examination, it is considered in the article. Particular attention is given to the criteria for determining disability, in particular in patients with HIV/AIDS. The historical data of disability in this category of persons are presented.

Key words: disabled person; medical and social examination; disability; International Classification of Functioning, Disabilities and Health (ICF); HIV-infection; AIDS.

ВИЧ-инфекция характеризуется поражением иммунной системы с развитием СПИДа, который проявляется оппортунистическими процессами, злокачественными новообразованиями, дистрофическими и аутоиммунными заболеваниями [1]. Проявления болезни снижают качество жизни, приводят к затруднению или полной неспособности самообслуживания, трудовой деятельности, что требует медицинской, психологической, финансовой и другой помощи.

В Российской Федерации согласно Конституции каждому гражданину гарантируется социальное обеспечение в случае инвалидности (статья 39 Конституции РФ), в связи с этим предусмотрена государственная система экономических, правовых и мер социальной защиты [2].

В нашей стране началом экспертизы инвалидности, а конкретно трудоспособности населения, считают образование «Русского страхового общества» в 1827 г. С 1917 г. эти функции выполняли врачебноконтрольные комиссии при больницах [3]. В дальнейшем система экспертизы и связанных с ней мер социальной защиты претерпевала изменения в соответствии с развитием общества, экономическим ростом или спадом, трудностями военного времени, перестройкой, представлением о гуманности и толерантности и др.

Периодом, когда вопросы инвалидности при ВИЧ-инфекции/СПИДе стали актуальными для российского общества, можно считать рубеж XX–XXI веков.

Первые данные о распространенности ВИЧ в СССР были опубликованы в 1990 г. на основе поэтапного внедрения выборочного тестирования разных групп населения, анонимного добровольного и обследования декретированных контингентов населения [4]. В феврале 1987 г. установлен первый диагноз СПИД у гражданина СССР. С 1987 по 1989 г. был выявлен 441 случай ВИЧ-инфекции у советских граждан. Эпидемиологическое расследование показало, что инфекцию привезли в страну иностранные или наши граждане, заразившиеся за рубежом и вернувшиеся обратно [4]. Первые случаи заболевания заканчивались, как правило, летальным исходом.

Ухудшение экономической ситуации, нестабильность в Российской Федерации в 90-х годах XX века привели к росту числа употребляющих наркотики граждан и, как следствие, случаев ВИЧ-инфекции. Начинают выявляться заболевшие СПИД со стойкими расстройствами различных функций организма, что потребовало их освидетельствования для установления инвалидности.

Необходимо отметить, что в этот же период начинается переход от прежней системы экспертизы трудоспособности к медико-социальной (МСЭ). До середины 90-х годов прошлого века основное внимание уделялось вопросам оценки нетрудоспособности, трудоу-

стройства и организации труда инвалидов (хронологически поэтапно) через врачебно-контрольные комиссии (ВКК), врачебно-трудовые комиссии и врачебные экспертные комиссии (ВЭК).

Так, в Постановлении Совета Министров РСФСР и ВЦСПС от 9 апреля 1985 г. № 147 «Об утверждении Положения о врачебно-трудовых экспертных комиссиях» основными задачами врачебно-трудовых экспертных комиссий являлись определение состояния трудоспособности, постоянной или длительной ее утраты, установление группы и причины инвалидности; рекомендация для инвалидов условий и видов труда, работ и профессий, доступных им по состоянию здоровья, а также определение мер по социально-трудовой реабилитации. Основанием для установления группы инвалидности лицам, страдающим хроническими заболеваниями или имеющим анатомические дефекты, являлось стойкое нарушение трудоспособности, приводящее больного к необходимости прекращения профессионального труда на длительный срок или значительных изменений условий труда [5].

К началу 90-х годов прошлого века положение с инвалидностью в России стало ухудшаться. Несомненно, этому способствовала неблагоприятная политическая и экономическая ситуация в обществе. В 1993 г. уровень первичной инвалидности составил 77,2 на 10 000 населения (в 1992 г. — 75,7), причем число лиц, впервые признанных инвалидами ІІ группы, возросло с 52,9 на 10 000 населения в 1992 г. до 73,0 в 1993 г. [6]. В связи с этим возникла необходимость реформирования врачебно-трудовой экспертизы в медикосоциальную с упором на определение объема и структуры реабилитационных мероприятий.

20 июля 1995 г. Государственной думой был принят Федеральный закон № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», где определялась государственная политика в области социальной защиты инвалидов с гарантиями реализации гражданских, экономических, политических и других прав, свобод наравне со всеми гражданами общества [2].

Впервые введены и комментированы понятия «инвалид», «ограничение жизнедеятельности», «социальная защита» и «социальная поддержка», «реабилитация инвалидов», «индивидуальная программа реабилитации инвалидов», «медико-социальная экспертиза».

В данном нормативном акте были отражены новые подходы к установлению инвалидности с определением принципов проведения медико-социальной экспертизы (МСЭ) и порядка организации и деятельности соответствующих федеральных учреждений. На учреждения МСЭ возлагалось не только признание гражданина инвалидом, но также определение его потребностей в различных мерах социальной защиты, включая реабилитацию.

86 МА № 2 (71) 2022 E.M. Углева, Т.Ю. Ямщикова

В целях реализации № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» принято Постановление РФ от 13 августа 1996 г. № 965 «О порядке признания граждан инвалидами», где было рекомендовано органам исполнительной власти создать учреждения государственной службы медикосоциальной экспертизы вместо врачебно-трудовых экспертных комиссий. Основополагающим пунктом рассматриваемого постановления Правительства можно считать «Положение о признании лица инвалидом», где впервые обозначены и юридически закреплены обязательные взаимосвязанные условия для признания гражданина инвалидом: 1) нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами; 2) ограничение жизнедеятельности (полная или частичная утрата лицом способности или возможности осуществлять самообслуживание, самостоятельно передвигаться, ориентироваться, общаться, контролировать свое поведение, обучаться или заниматься трудовой деятельностью); 3) необходимость осуществления мер социальной защиты гражданина. Эти обязательные условия признания гражданина инвалидом действуют по настоящее время, но с изменениями в части 3, которая сейчас определена так: «необходимость в мерах социальной защиты, включая реабилитацию и абилитацию» [7].

Учреждения МСЭ при проведении освидетельствования с этого времени начали руководствоваться «Классификациями и критериями», которые утверждались ведомственными министерствами.

Самыми первыми были «Классификации и временные критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы», утвержденные постановлением Минтруда РФ и приказом Минздрава РФ от 29 января 1997 г. № 1/30. В нормативноправовом акте приводилась классификация стойких нарушений основных функций организма человека (психических, сенсорных, статодинамической, кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения, обмена веществ и энергии, внутренней секреции) с выделением четырех степеней нарушений: 1-я степень — незначительные нарушения функций; 2-я степень — умеренные нарушения; 3-я степень — выраженные нарушения; 4-я степень — значительно выраженные нарушения функций. Сформулированы и разъяснены понятия 7 основных категорий жизнедеятельности и 3 степеней их выраженности: способность к самообслуживанию, способность к самостоятельному передвижению, способность к обучению, способность к трудовой деятельности, способность к ориентации, способность к общению, способность контролировать свое поведение.

Развернутых толкований степени нарушения функций организма в нормативном документе не приводилось. Однако в стране к описываемому времени были организованы и функционировали учреждения, занимающиеся образовательной, научно-исследовательской, методической и практической работой по вопросам врачебно-трудовой экспертизы и социально-трудовой реабилитации инвалидов. Издавались учебно-методические пособия, инструкции, руководства по установлению инвалидности. Вновь разработанные инструкции, методические письма с разъяснениями, рекомендациями помогли врачам МСЭ проводить освидетельствование в соответствии с требованиями нормативных документов.

В 30-х годах XX столетия в России были созданы: ЦИЭТИН (Центральный НИИ экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов), ЛИЭТИН (Ленинградский НИИ экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов), ЛНИИП (Ленинградский научно-исследовательский институт протезирования) [3]. В 1999 г. ЛИЭТИН и ЛНИИП объединены, ныне это Федеральный научный центр реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта. С 2000 г. на базе ЦИЭТИН и ЦНИИПП (Центральный научно-исследовательский институт протезирования и протезостроения) был создан Федеральный научно-практический центр медикосоциальной экспертизы и реабилитации инвалидов (ФЦЭРИ), с 2004 г. реорганизованный в Федеральное бюро медико-социальной экспертизы.

В 1960 г. в Ленинграде образован Институт специализации врачей-экспертов (ИСВЭ), ныне Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов (СПбИУВЭК Минтруда России). В течение многолетнего периода деятельности ИСВЭ-ЛИУВЭКа-СПбИУВЭКа профессорскопреподавательским составом разработано и выполнено более 150 научно-исследовательских тем в рамках интересов службы врачебнотрудовой и медико-социальной экспертизы, выпущено 8 сборников научных работ, подготовлено и защищено более 90 диссертаций, в том числе 19 докторских. Сотрудниками института опубликовано 52 монографии, 35 руководств и учебников, более 300 учебных и учебно-методических пособий, 112 обзорных и экспресс-информаций, 86 методических рекомендаций, а также более 1700 статей и более 3000 тезисов докладов в материалах национальных и международных конгрессов, съездов и конференций, на которых ими сделано более 980 научных докладов [8].

В руководствах по медико-социальной экспертизе предлагались клинико-лабораторно-инструментальные подходы к оценке степени выраженности нарушенных функций организма при различных болезнях (внутренних, хирургических, нервных, психических и т.д.). Вероятно, ввиду небольшого числа направляемых в бюро МСЭ с ВИЧ-инфекцией/ СПИДом, в руководствах эта патология до первого десятилетия XXI в. отдельно не рассматривалась.

В доступных источниках имеются сведения об инвалидности у данной категории больных начиная с 2000 г. В России впервые признаны инвалидами с болезнью, вызванной ВИЧ (тысяч человек): в 2000 г.—0,1; в 2012 г.—3,3; в 2016 г.—5,4; в 2018 г.—7,1; 2020 г.—7,2 [9—11]. Анализируя статистические данные, можно говорить о незначительном количестве инвалидов в 2000 г.: из всех 1109 000 больных, впервые признанных инвалидами, с болезнью, вызванной ВИЧ, было 100 человек, что составило 0.009%.

В дальнейшем в системе медико-социальной экспертизы происходила смена нормативноправовых актов. В 2014 г. впервые в классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы, была введена количественная оценка (в процентах) выраженности стойких нарушений функций организма: І степень незначительные (10-30%), II — умеренные (40-60%), III — выраженные (70-80%), IV — стойкие значительно выраженные нарушения (90-100%) [12]. В подпунктах 5.1.9.1-5.1.9.6 Приложения к приказу Минтруда России отражалась «Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)». В сочетании с ограничениями категорий жизнедеятельности определенной степени выраженности устанавливалась группа инвалидности.

В настоящее время действует Приказ Минтруда России от 27.08.2019 № 585н, в котором также представлена количественная оценка стойких нарушений функций организма в процентах [13]. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (В20—В24), и Бессимптомный инфекционный статус (Z21) рассматриваются в подпунктах 1.4.1—1.4.4 Приложения № 1 данного приказа. Степень стойких нарушений функций организма оценивается с учетом стадии заболевания. Так, 4А стадия в фазе прогрессирования с умеренными нарушениями функций организма на фоне антиретровирусной терапии принимается за 40% и более, что дает возможность установления инвалидности.

В 2001 г. всеми странами — членами Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) была официально одобрена Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). В ней выделены составляющие: функции и структуры организма, активность и участие — выполнение действия индивидом и вовлечение его в жизненную ситуацию, а также личностные и внешне средовые факторы [14]. МКФ рекомендована для применения в качестве международного стандарта в описании и измерении степени нарушений здоровья. В Российской Федерации перевод на русский язык и издание были осуществлены Санкт-Петербургским институтом усовершенствования врачей-экспертов Министерства труда и социального развития РФ.

В нашей стране впервые в Приказе Минтруда России от 27.08.2019 № 585н применены показатели МКФ для характеристики стойких расстройств функций организма человека. При освидетельствовании граждан с болезнью, вызванной ВИЧ, рекомендуется оценивать стойкие нарушения иммунной и системы крови, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, эндокринной системы и метаболизма, нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических), психических функций.

Одной из целей освидетельствования и признания гражданина инвалидом является определение в полном объеме необходимых мер социальной защиты, включая реабилитацию.

В 2006 г. Организация Объединенных Наций (ООН) приняла Конвенцию о правах инвалидов, в которой провозглашались равенство и недискриминация, право на труд, социальная защита и другие гарантии. Также было принято, что для вовлечения инвалидов во все аспекты жизни государства-участники организуют комплексные абилитационные и реабилитационные программы в сфере здравоохранения, занятости, образования, социального обслуживания. В нашей стране Государственной думой был принят, Советом Федерации одобрен Федеральный закон от 3 мая 2012 г. № 46-ФЗ «О ратификации Конвенции о правах инвалидов». Вопросы комплексной реабилитации в дальнейшем нашли отражение в Концепции, утвержденной Правительством Российской Федерации [15]. Согласно ей, комплексная реабилитация и абилитация инвалидов — оптимальные мероприятия по основным направлениям (медицинское, социальное, социокультурное, психолого-педагогическое, профессиональное, адаптивная физическая культура и адаптивный спорт) для максимально возможного восстановления или компенсации стойких нарушений функций организма и ограничений жизнедеятельности, самостоятельности и независимости, повышения качества жизни [15].

В обеспечении социальной защиты и поддержки инвалидов ведущая роль отводится органам государственной власти. К исполнению принимается индивидуальная программа реабилитации и абилитации (ИПРА), в которой обозначен необходимый комплекс реабилитационных мероприятий. Разработка ИПРА возложена на федеральные учреждения МСЭ, в функции которых входит определение вида, формы, объема и сроков реализации мероприятий по медицинской, социальной, профессиональной реабилитации или абилитации [16]. Решение учреждения МСЭ является обязательным для исполнения соответствующими органами государственной власти и местного самоуправления, а также различными организациями независимо от организационноправовых форм и форм собственности [2].

Мероприятия по профессиональной реабилитации

осуществляют органы службы занятости, которые содействуют в трудоустройстве и подборе подходящего рабочего места, с учетом рекомендаций в ИПРА о показанных и противопоказанных видах трудовой деятельности, условий труда, оснащению специального рабочего места для трудоустройства. В этом контексте также указывается нуждаемость в социальнопсихологической и социально-производственной адаптации.

Учреждения социального обслуживания населения обеспечивают выполнение мероприятий по социальной реабилитации и абилитации инвалидов. Они включают социально-средовую и социальнопсихологическую реабилитацию, социальнобытовую адаптацию. Например, в рамках социальносредовой реабилитации инвалиду по слуху (глухому) при необходимости организуют помощь сурдопереводчика, при стойких нарушениях функций зрения используется собака-проводник. Для инвалидов со стойким расстройством функций опорно-двигательной системы, в том числе использующих кресла-коляски, оборудуют жилые помещения специальными приспособлениями. Министерству строительства и жилищно-коммунального хозяйства Правительством Российской Федерации вменено в обязанность обследовать жилое помещение и общее имущество в многоквартирном доме для того, чтобы сделать их доступными для инвалида (обеспечение безбарьерной среды) [17].

Социально-психологическая реабилитация — комплекс услуг, направленных на оказание психологической помощи инвалидам, включает психотерапевтическую помощь, психологическое консультирование и др.

Социально-бытовая адаптация — обучение инвалида самообслуживанию, навыкам быта в пределах квартиры, в том числе с помощью других лиц.

В части физкультурно-оздоровительных мероприятий, занятий спортом задействованы органы исполнительной власти субъекта Российской Федерации в области физической культуры и спорта.

Обеспечение техническими средствами реабилитации, предоставляемыми инвалиду за счет средств Федерального бюджета, осуществляется региональными отделениями Фонда социального страхования Российской Федерации.

Правительством РФ принята Государственная стратегия до 2030 г. по нераспространению и снижению смертности от заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом [18]. Положения Стратегии разработаны с учетом современных международных рекомендаций, в том числе ВОЗ, в вопросах профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции. Законодательно закреплено обеспечение комплексного междисциплинарного подхода при оказании медицинской помощи и социальной поддержки ВИЧ-инфицированным гражданам и членам их семей.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции; Национальная вирусологическая ассоциация; 2020. VICh-infektsiya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii [HIV infection in adults. Clinical recommendations]. National Association of Specialists in the Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection; National Virological Association; 2020.
- 2. Федеральный закон от 24.11.1995 г. № 181-ФЗ. О социальной защите инвалидов в Российской Федерации. Принят Государственной Думой 20.07.1995 г. Одобрен Советом Федерации 15.11.1995 г. Ред. от 28.06.2021 г. Federal Law No.181–FZ of 24.11.1995. O sotsial'noy zashchite invalidov v Rossiyskoy Federatsii [On social protection of disabled people in the Russian Federation]. Adopted by the State Duma on 20.07.1995. Approved by the Federation Council on 15.11.1995. Ed. of 28.06.2021.
- 3. Пузин С.Н., Дмитриева Н.В., Шевченко С.Б., Осадчук М.А., Суворов В.Г. Исторические этапы развития и становления медико-социальной экспертизы в России. Медико-социальная экспертиза и реабилитация 2017; 20(1): 50–54. Puzin S.N., Dmitrieva N.V., Shevchenko S.B., Osadchuk M.A., Suvorov V.G. Historical stages of development and formation of service of medicosocial examination in Russia. Mediko-sotsyal'naya ekspertiza i reabilitatsiya 2017; 20(1): 50-54.
- 4. Покровский В.В. Эпидемиология инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 1990. Pokrovskiy V.V. Epidemiologiya infektsii, vyzyvaemoy virusom immunodefitsita cheloveka. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Epidemiology of infection caused by the human immunodeficiency virus. DSc Thesis]. Moscow; 1990.
- 5. Инструкция по определению групп инвалидности. Утв. Минздравом СССР 01.08.1956 г.; ВЦСПС 02.08.1956 г. URL: https://docs.cntd.ru/document/9015515/titles/11KM9AL. Instruktsiya po opredeleniyu grupp invalidnosti [Instructions for determining disability groups]. Utv. Approved by the Ministry of Health of the USSR 01.08.1956; VTSPS 02.08.1956. URL: https://docs.cntd.ru/document/ 9015515/titles/11KM9AL.
- 6. Постановление Правительства РФ от 16.01.1995 г. № 59. О Федеральной комплексной программе "Социальная поддержка инвалидов". Ред. от 05.09.1998 г. Resolution of the Government of the Russian Federation No.59 dated 16.01.1995. O Federal'noy kompleksnoy programme "Sotsial'naya podderzhka invalidov" [About the Federal comprehensive program "Social support for the disabled"]. Ed. from 05.09.1998.
- 7. Постановление Правительства РФ от 20.02.2006 г. № 95. О порядке и условиях признания лица инвалидом. Ред. от 26.11.2020 r. Resolution of the Government of the Russian Federation No.95 of 20.02.2006. O poryadke i usloviyakh priznaniya litsa invalidom [On the procedure and conditions for recognizing a person as a disabled person]. Ed. from 26.11.2020.
 - 8. Помников В.Г., Пенина Г.О., Владимирова О.Н., Травни-

- кова Н.Г. ФГБУ ДПО СПбИУВЭК ведущий отраслевой вуз Минтруда России. Bulletin of the International Scientific Surgical Association 2017; 6(3): 24–30. Pomnikov V.G., Penina G.O., Vladimirova O.N., Travnikova N.G. Saint-Petersburg Postgraduate Institute of Medical Experts the leading specialized higher institution of the Ministry of Labour and social protection of the Russian Federation. Bulletin of the International Scientific Surgical Association 2017; 6(3): 24–30.
- **9.** Здравоохранение в России. Статистический сборник. М: Росстат; 2013; 380 с. *Zdravookhranenie v Rossii*. Statisticheskiy sbornik [Healthcare in Russia. Statistical collection]. Moscow: Rosstat; 2013; 380 р.
- **10.** Здравоохранение в России. Статистический сборник. М: Росстат; 2017; 170 с. Zdravookhranenie v Rossii. Statisticheskiy sbornik [Healthcare in Russia. Statistical collection]. Moscow: Rosstat; 2017; 170 р.
- **11.** Здравоохранение в России. Статистический сборник. М: Росстат; 2021; 171 с. Zdravookhranenie v Rossii. Statisticheskiy sbornik [Healthcare in Russia. Statistical collection]. Moscow: Rosstat; 2021; 171 р.
- 12. Приказ Минтруда России от 29.09.2014 г. № 664н. О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы. Order of the Ministry of Labor of Russia dated 29.09.2014 No.664n. O klassifikatsiyakh i kriteriyakh, ispol'zuemykh pri osushchestvlenii mediko-sotsial'noy ekspertizy grazhdan federal'nymi gosudarstvennymi uchrezhdeniyami mediko-sotsial'noy ekspertizy [About classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens by federal state institutions of medical and social expertise].
- **13.** Приказ Минтруда России от 27.08.2019 г. № 585н. О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы. Ред. от 06.10.2021 г. Order of the Ministry of Labor of Russia dated 27.08.2019 No.585n. O klassifikatsiyakh i kriteriyakh, ispol'zuemykh pri osushchestvlenii mediko-sotsial'noy ekspertizy grazhdan federal'nymi gosudarstvennymi uchrezhdeniyami mediko-sotsial'noy ekspertizy [About classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens by federal state institutions of medical and social expertise]. Ed. from 06.10.2021.
- **14.** Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. URL: https://zdravmedinform.ru/icf/b430-b439.html. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya [International classification of functioning, disability and health]. URL: https://zdravmedinform.ru/icf/b430-b439.html.

- **15.** Распоряжение Правительства РФ от 18.12.2021 г. № 3711-р. Об утверждении Концепции развития в Российской Федерации системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов, в том числе детей-инвалидов, на период до 2025 года. Decree of the Government of the Russian Federation No.3711-r dated 18.12.2021. Ob utverzhdenii Kontseptsii razvitiya v Rossiyskoy Federatsii sistemy kompleksnoy reabilitatsii i abilitatsii invalidov, v tom chisle detey-invalidov, na period do 2025 goda [On approval of the Concept of development in the Russian Federation of the system of comprehensive rehabilitation and habilitation of disabled people, including disabled children, for the period up to 2025].
- **16.** Приказ Минтруда России от 30.12.2020 г. № 979н. 06 утверждении Порядка организации и деятельности федеральных учреждений медико-социальной экспертизы. Order of the Ministry of Labor of Russia dated 30.12.2020 No.979n. Ob utverzhdenii Poryadka organizatsii i deyatel'nosti federal'nykh uchrezhdeniy mediko-sotsial'noy ekspertizy [On approval of the Procedure for the Organization and activities of federal institutions of medical and social expertise].
- **17.** Постановление Правительства Российской Федерации от 09.07.2016 г. № 649. О мерах по приспособлению жилых помещений и общего имущества в многоквартирном доме с учетом потребностей инвалидов. Ред. от 10.02.2020 г. Resolution of the Government of the Russian Federation No.649 of 09.07.2016. О merakh po prisposobleniyu zhilykh pomeshcheniy i obshchego imushchestva v mnogokvartirnom dome s uchetom potrebnostey invalidov [About measures for adaptation of living quarters and common property in an apartment building taking into account the needs of disabled people]. Ed. from 10.02.2020.
- **18.** Распоряжение Правительства РФ от 21.12.2020 г. № 3468-р. О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года. Order of the Government of the Russian Federation No.3468-r dated 21.12.2020. O Gosudarstvennoy strategii protivodeystviya rasprostraneniyu VICh-infektsii v Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda [About the State strategy of countering the spread of HIV infection in the Russian Federation for the period up to 2030].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **Е. М. Углева,** к. м. н., доцент кафедры терапии, МСЭ и реабилитации ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России;
- **Т.Ю. Ямщикова,** к.м.н., доцент кафедры терапии, МСЭ и реабилитации ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России.

Для контактов: Углева Елена Михайловна, e-mail: uglevaem@mail.ru

90 Ma No 2 (71) 2022 E.M. Углева, Т.Ю. Ямшикова



СЛУЧАЙ ТРОМБОЗА МЕХАНИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ПОД «МАСКОЙ» ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

УДК 616.151.5+616.127–005.8+616.126.52 3.1.20 — кардиология Поступила 11.04.2022

А.О. Рубаненко, Ю.В. Щукин, Е.Н. Ямщикова, В.А. Дьячков, О.В. Терешина, М.В. Пискунов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Представлен клинический случай тромбоза механического протеза аортального клапана у пациента 44 лет с хронической ревматической болезнью сердца, отказавшегося от приема варфарина. Развитие тромбоза сопровождалось тяжелой дисфункцией протеза под «маской» острого коронарного синдрома. Данный случай иллюстрирует проблему сравнительного низкого комплаенса пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты.

Ключевые слова: механический протез; аортальный клапан; варфарин; тромбоз; острый коронарный синдром.

A CASE OF THROMBOSIS OF MECHANICAL VALVE PROSTHESIS IN THE AORTIC POSITION WITH THE «MASK» OF ACUTE CORONARY SYNDROME

A.O. Rubanenko, Y.V. Shchukin, E.N. Yamshikova, V.A. Diachkov, O.V. Tereshina, M.V. Piskunov Samara State Medical University, Samara

A clinical case of thrombosis of a mechanical aortic valve prosthesis in a 44-year-old patient with chronic rheumatic heart disease who refused to take warfarin is presented. The development of thrombosis was accompanied by severe dysfunction of the prosthesis with a mask of acute coronary syndrome. This case illustrates the problem of the relatively low compliance of patients taking oral anticoagulants.

Key words: mechanical prosthesis; aortic valve; warfarin; thrombosis; acute coronary syndrome.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, под острым коронарным синдромом (ОКС) понимается любая группа клинических признаков или симптомов, которые позволяют подозревать у пациента острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию [1]. В нашей стране ежегодно возникает около 520000 случаев ОКС, из них у 36,4% пациентов развивается инфаркт миокарда [1].

Диагностика ОКС в типичных случаях, как правило, не представляет трудной задачи. Однако необходимо учитывать, что различные состояния и заболевания могут провоцировать развитие данного синдрома, сопровождаясь при этом сходной клинической картиной. Одной из таких ситуаций может являться тромбоз механических протезов клапанов.

Пациент И., 44 лет, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в кардиологическое отделение клиник Самарского государственного медицинского университета 8 ноября 2021 г. с жалобами на сжимающую боль в области сердца, не связанную с физической нагрузкой, с иррадиацией в левую руку, одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, выраженную общую слабость.

Из анамнеза: в возрасте 13 лет у пациента был выявлен порок сердца — открытое овальное окно, без оперативного лечения. В 2010 г. поставлен диагноз хронической ревматической болезни сердца (ХРБС), тяжелого аортального стеноза (средний градиент давления на аортальном клапане по дан-

ным эхокардиографии 2010 г. — 61 мм рт.ст.). В 2010 г. выполнено протезирование аортального клапана дисковым механическим протезом, а также ушивание открытого овального окна. После оперативного лечения и до 2016 г. пациент находился под диспансерным наблюдением и принимал варфарин под контролем уровня МНО (соответствующие анализы не предоставлены). В 2016 г. самостоятельно прекратил прием варфарина, чувствовал себя удовлетворительно, одышка не беспокоила. Ухудшение самочувствия отметил 6 ноября 2021 г., когда появились дискомфорт в области сердца, сердцебиение, одышка при небольшой физической нагрузке, общая слабость. Самостоятельно принимал β-блокаторы, с незначительным эффектом. 8 ноября 2021 г. появились сжимающие боли в области сердца, отмечались усиление одышки на фоне снижения артериального давления до 80 и 50 мм рт.ст., выраженная общая слабость. В связи с ухудшением самочувствия пациент вызвал бригаду скорой медицинской помощи и был госпитализирован с подозрением на острый коронарный синдром.

При поступлении состояние пациента средней тяжести, частота дыхательных движений 16 в минуту. При аускультации легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, больше справа. Частота сердечных сокращений — 67 в минуту, АД 88 и 60 мм рт.ст. По другим органам и системам — без патологии. Лабораторные анализы пациента представлены в таблице.







Рис. 2. Коронарограммы пациента И.

Динамика лабораторных показателей пациента И. за время госпитализ	ации
---	------

Показатель	День поступления	На 2-е сутки	При выписке		
Общий анализ крови					
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,47	4,65	-		
Гемоглобин, г/л	145	143	-		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,7	8,9	-		
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	145	189	-		
СОЭ, мм/ч	9	7	-		
Биохимический анализ крови					
Тропонин Т, нг/мл	15,8	21,4	13,6		
Миоглобин, мкг/л	45,3	79,7	52,8		
Общий холестерин, ммоль/л	-	5,7	-		
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	-	4,08	-		
Креатинин, мкмоль/л	101,5	110,6	112,3		
Гемостазиограмма					
МНО	1,09	1,38	-		
АЧТВ, с	38,2	41,4	-		

Примечания: ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Среди исследованных маркеров некроза миокарда обращает на себя внимание повышение уровня тропонина выше 99-го процентиля в день поступления и на 2-е сутки, а также небольшое повышение уровня миоглобина на 2-е сутки. Скорость клубочковой фильтрации пациента, рассчитанная по формуле CKD-EPI, — 68,5 мл/мин/1,73 м². По данным электрокардиограммы, зарегистрированной при поступлении: неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки ишемии миокарда, преимущественно в нижних отделах (рис. 1).

С учетом клинической картины (сжимающая боль в области сердца, снижение АД, одышка при небольшой физической нагрузке), ишемических измененийна ЭКГ и повышения уровня тропонина пациенту был поставлен диагноз «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST», и в день поступления проведена коронарография. По данным коронарографии гемодинамически значимых поражений коронарных артерий не выявлено (рис. 2).

На второй день госпитализации (9 ноября 2021 г.) пациенту проведена трансторакальная эхокардиография для оценки функции протеза аортального клапана. По данным эхоКГ выявлена дисфункция механического протеза данного клапана с тяжелой обструкцией и умеренной недостаточностью. Максимальная скорость кровотока через протез — 5,02 м/с, максимальный градиент давления — 101 мм рт.ст., средний градиент давления — 62 мм рт.ст.

(рис. 3). Площадь открытия аортального клапана — 0,47 см². Диаметр vena contracta — 4 мм.

По эхоКГ выявлена концентрическая гипертрофия левого желудочка. Фракция изгнания ЛЖ 57% по Simpson, без нарушений регионарной сократимости. Диастолическая дисфункция III степени. Высокий уровень давления в легочной артерии (систолическое давление 64 мм рт.ст., среднее давление — 45 мм рт.ст.). Жидкости в полости перикарда не выявлено.

По данным УЗИ плевральных полостей — правосторонний гидроторакс. По данным компьютерной томографии грудной клетки — двусторонний, преимущественно правосторонний гидроторакс.

В итоге пациенту был выставлен диагноз: «ХРБС. Протезирование аортального клапана (26.04.2010). Ушивание открытого овального окна (26.04.2010). Дисфункция протеза: тяжелая обструкция (критический стеноз), умеренная недостаточность. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Коронарография (08.11.2021) — без гемодинамически значимых стенозов. ХСН IIA стадии, III ФК (NYHA), ФВ ЛЖ 57%. ХБП C2 (рСКФ 68,5 мл/мин/1,73 м²)».

Пациенту проводилось лечение антикоагулянтами (гепарин), небольшими дозами бета-блокаторов, диуретиками. На фоне лечения одышка при незначительной физической нагрузке сохранялась.

Учитывая тяжелую дисфункцию протеза аортального клапана, сопровождающуюся выраженной

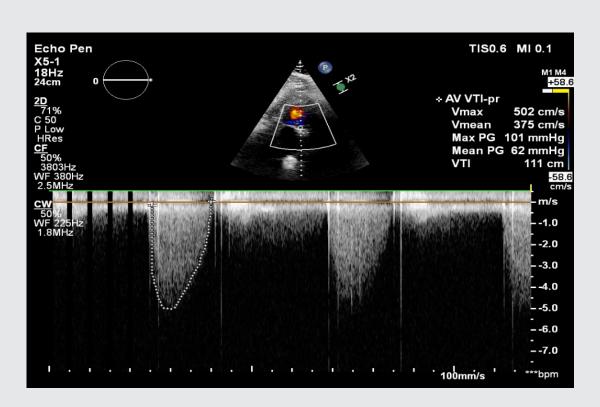


Рис. 3. Показатели гемодинамики на протезе аортального клапана пациента И.

клинической симптоматикой, пациент 10 ноября 2021 г. переведен в Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова для оперативного лечения. При ревизии протеза аортального клапана были обнаружены тромботические массы в запирательном элементе, выполнена тромбэктомия. Механический протез клапана был сохранен. По результатам контрольной чреспищеводной эхокардиографии функция протеза удовлетворительная. После операции самочувствие пациента улучшилось, одышка значительно уменьшилась, боли в сердце не беспокоят. Пациенту проводилась терапия сердечной недостаточности, затем он был выписан под наблюдение кардиолога по месту жительства, была разъяснена необходимость пожизненного приема варфарина под контролем уровня МНО.

Хроническая ревматическая болезнь сердца, как известно, представляет собой заболевание, характеризующееся поражением клапанов сердца в виде краевого фиброза их створок либо формированием порока сердца [2]. Развитие этого заболевания происходит после того, как пациенты переносят острую ревматическую лихорадку [2, 3]. У пациентов с ХРБС, как правило, формируются митральные и аортальные пороки, при этом пациенты с тяжелым аортальным стенозом

нуждаются в протезировании клапана [4]. Замена клапана осуществляется либо путем открытой операции на сердце, либо с помощью транскатетерной имплантации. Выбор методики определяется возрастом, хирургическим риском, наличием эндокардита, степенью «хрупкости» пациента, а также анатомическими особенностями (например, двустворчатый аортальный клапан, наличие тромба в аорте или в левом желудочке, тяжелая деформация грудной клетки, выраженный сколиоз), сопутствующей кардиальной патологией, требующей оперативного вмешательства (например, необходимость коронарного шунтирования, сопутствующий тяжелый митральный/трикуспидальный порок) [4]. В случае, если пациенту имплантируется механический клапан, показана пожизненная терапия антагонистами витамина К (главным образом, варфарином) под контролем международного нормализованного отношения [4]. При этом назначение прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и т.д.) у этих пациентов не рассматривается [5]. При имплантации биопротеза клапана антикоагулянтная терапия, как правило, не назначается дольше чем на 3 мес [4, 6]. Учитывая отсутствие альтернативы в пожизненном приеме антагонистов витамина К у пациентов с механическими протезами клапанов, актуальным вопросом становится комплаенс: основным недостатком препаратов данной группы является необходимость контроля уровня МНО в амбулаторных условиях, что может быть трудной задачей для ряда пациентов в современной клинической практике.

Представленный клинический случай демонстрирует образование тромботических масс на механическом протезе аортального клапана, приведших к его дисфункции у пациента, не принимавшего антикоагулянтные препараты. У данного пациента была тяжелая дисфункция протеза клапана, и, учитывая доступность хирургического вмешательства в условиях кардиологического диспансера и отсутствие высокого риска для операции, ему выполнили ревизию протеза и тромбэктомию, что привело к нормализации функции. Следует отметить, что дисфункция протеза аортального клапана у данного пациента протекала под «маской» острого коронарного синдрома, что потребовало проведения коронарографии.

Учитывая исключительную важность приема варфарина у пациентов с механическими протезами аортального клапана, следует уделять особое внимание оценке и повышению их комплаенса. Среди способов повышения приверженности к лечению можно выделить создание антикоагулянтных кабинетов, проведение соответствующих школ и информирование пациентов, более широкое использование портативных приборов для контроля уровня МНО, оптимизацию контроля МНО в условиях поликлиник и т.д. Так, в исследовании Е.В. Горбуновой и О.Л. Барбараш [7] использование обучающей программы для пациентов в рамках школы больных с протезированными клапанами сердца способствовало увеличению приверженности к лечению варфарином в 1,8 раза и повышению информированности на 70%.

Таким образом, у пациентов с имплантированными механическими протезами клапанов сердца тромбоз запирательного элемента протеза может сопровождаться клиникой острого коронарного синдрома, что необходимо учитывать в реальной клинической практике. Повышение комплаенса пациентов с механическими протезами клапанов сердца, принимающих варфарин, позволит повысить время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО, а также уменьшить частоту тромбозов и тромбоэмболий.

Информация о финансировании. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3. Ostryy koronarnyy sin-

drom bez pod"ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii [Acute coronary syndrome without ST elevation electrocardiogram. Clinical guidelines]. 2020. URL: https://cr.minzdrav. gov.ru/recomend/154_3.

- 2. Passos L.S.A., Nunes M.C.P., Aikawa E. Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms. Front Cardiovasc Med 2021; 7: 612716, https://doi.org/10.3389/ fcvm.2020.612716.
- 3. Kumar R.K., Tandon R. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: the last 50 years. Indian J Med Res 2013; 137(4): 643-658.
- 4. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J., Capodanno D., Conradi L., De Bonis M., De Paulis R., Delgado V., Freemantle N., Gilard M., Haugaa K.H., Jeppsson A., Jüni P., Pierard L., Prendergast B.D., Sádaba J.R., Tribouilloy C., Wojakowski W.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg 2021; 60(4): 727–800, https://doi. org/10.1093/ejcts/ezab389.
- 5. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M., Granger C.B., Kappetein A.P., Mack M.J., Blatchford J., Devenny K., Friedman J., Guiver K., Harper R., Khder Y., Lobmeyer M.T., Maas H., Voigt J.U., Simoons M.L., Van de Werf F.; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013; 369(13): 1206-1214, https://doi.org/10.1056/ NEIMoa1300615.
- 6. Rafiq S., Steinbrüchel D.A., Lilleor N.B., Moller C.H., Lund J.T., Thiis J.J., Kober L., Olsen P.S. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial. Thromb Res 2017; 150: 104-110, https://doi. org/10.1016/j.thromres.2016.11.021.
- 7. Горбунова Е., Барбараш О. Антикоагулянтная терапия пациентов с протезами клапанов сердца. Врач 2016; 9: 78-81. Gorbunova E., Barbarash O. Anticoagulant therapy in patients with prosthetic heart valves. Vrach 2016; 9: 78-81.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- А.О. Рубаненко, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- Ю.В. Щукин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- Е.Н. Ямщикова, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- В.А. Дьячков, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- О.В. Терешина, к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- М.В. Пискунов, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Рубаненко Анатолий Олегович, e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С КРАНИОФАЦИАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ

УДК 616.714/.716-001.5:004.891.3 3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия; 3.1.7 — стоматология; 3.1.10 — нейрохирургия Поступила 6.05.2022

Н. Е. Хомутинникова, Е. А. Дурново, Ю. В. Высельцева, И. А. Медяник

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород

Представлен клинический случай успешного лечения краниофациальной травмы путем междисциплинарного взаимодействия челюстно-лицевых хирургов и нейрохирургов в Университетской клинике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Нижнего Новгорода. Проведено комплексное обследование пациента. Операции выполнены с применением современных технологий компьютерного планирования и интраоперационной навигации.

Ключевые слова: краниофациальная травма; сочетанная черепно-лицевая травма; перелом скулоорбитального комплекса; реконструкция лобно-скулоглазничного комплекса; междисциплинарная интеграция.

INTERDISCIPLINARY INTEGRATION IN THE TREATMENT OF A PATIENT WITH CRANIOFACIAL INJURY

N.E. Khomutinnikova E.A. Durnovo, Yu.V. Vyseltseva, I.A. Medianik

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

A clinical case of successful treatment of craniofacial injury through interdisciplinary interaction between maxillofacial surgeons and neurosurgeons at the University Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "PIMU" of the Ministry of Health of Russia in Nizhny Novgorod is presented. A comprehensive examination of the patient was carried out. Operations were performed using modern technologies of computer planning and intraoperative navigation.

Key words: craniofacial injury; combined craniofacial trauma; fracture of the zygomatic-orbital complex; reconstruction of the fronto-zygomatic-orbital complex; interdisciplinary integration.

В последние десятилетия, на фоне роста общего травматизма, повышается и количество пациентов с краниофациальной травмой [1-3]. Наиболее часто при краниофациальной травме повреждаются стенки глазницы и скуловая кость. Доля краниоорбитальных повреждений в структуре переломов костей черепа у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) составляет 65,4%, при этом частота краниоорбитальных повреждений в структуре ЧМТ достигает 11,4% [3, 4]. Доля переломов костей средней зоны лица среди переломов костей лицевого скелета варьирует от 19 до 40%, а травма скулоорбитального комплекса составляет от 20,0 до 37,5% от числа травм челюстно-лицевой области [5-7]. Лечение краниофациальной травмы лица является сложной задачей для хирургов, как в отношении диагностики и планирования лечения, так и выбора тактики и техники оперативного вмешательства. Наличие сочетанных повреждений — ЧМТ и травмы лицевого скелета, повреждений глазного яблока — обуславливает необходимость междисциплинарного подхода к их диагностике и лечению: совместной работы челюстно-лицевых хирургов, нейрохирургов, офтальмологов и оториноларингологов [2, 4, 8]. Без полноценного и своевременного лечения повреждений данной области у пациентов с краниофациальной травмой могут развиваться стойкие анатомо-функциональные нарушения, что несомненно приводит к серьезному снижению качества жизни и инвалидизации [5, 6, 8].

Введение в клиническую практику компьютерной томографии (КТ) значительно улучшило качество диагностики краниофациальной травмы и расширило возможности планирования хирургического лечения [1, 4, 5, 7, 9]. Во время планирования оперативного лечения пациентов с сочетанной черепно-лицевой травмой хирурги решают следующие вопросы: что первично оперировать (череп или лицевой скелет), какой хирургический доступ выбрать, чем выполнять фиксацию линий перелома, проводить окончательную реконструкцию дефектов черепа и глазницы с использованием имплантатов или выполнить ее вторым этапом? Для решения вышеперечисленных вопросов важны междисциплинарная интеграция специалистов и использование современных технологий при лечении пациентов [3, 7].

Хирургическое лечение черепно-лицевой травмы проводится с применением интраоперационной навигации. В большинстве случаев у пациентов с краниофациальной травмой операция делается одномоментно и поэтапно — нейрохирургами и челюстнолицевыми хирургами, применяется бикоронарный или полукоронарный доступ по Зуттеру. Для реконструкции нижней стенки глазницы используется трансконъюнктивальный доступ. Для реконструкции дефектов костей черепа используются стандартные или индивидуальные металлические и полимерные

имплантаты. Для выполнения вышеперечисленных задач важна междисциплинарная интеграция специалистов. Результат взаимодействия нейрохирургов и челюстно-лицевых хирургов представлен в клиническом случае.

Нами проведено хирургическое лечение пациента 3., 41 года, с краниофациальной травмой на базе отделения реконструктивно-пластической хирургии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России города Нижнего Новгорода.

Пациент 3. первично госпитализирован 15.11.2021 с жалобами на деформацию правой половины головы и лица, умеренные боли в правой височной и скуловой областях, ограничение открывания рта и боковых движений нижней челюсти, отсутствие зрения на правый глаз, периодические головные боли, периодическую пульсацию в области костного дефекта теменной и височной областей, уменьшающуюся к вечеру, периодическое отделяемое из носа, усиливающееся при наклоне головы вниз.

Из анамнеза заболевания: 22.09.2021 была получена транспортная травма на воде. Госпитализирован по экстренным показаниям в ЦРБ, консультирован нейрохирургом. 23.09.2021 выполнена декомпрессивная лобно-теменно-височная краниоэктомия справа, удаление острой полушарной гематомы справа, удаление внутримозговой гематомы правой височной доли. Проведена медикаментозная терапия, с положительной динамикой. С применением телемедицинских технологий пациент консультирован челюстнолицевым хирургом федерального центра, показана реконструктивно-пластическая операция. 22.10.2021 выписан на амбулаторное лечение. Пациент отмечал деформацию тканей правой височно-теменной и скуловой областей, отсутствие зрения на правый глаз, ограничение открывания рта.

Анамнез жизни не отягощен. При поступлении состояние пациента удовлетворительное. Сознание ясное. Температура тела 36,6 °C. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Сердечнососудистая и дыхательная системы без особенностей. Гемодинамика стабильная: АД 130/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 82 удара в минуту, частота дыхательных движений 19 в минуту, при аускультации побочные дыхательные шумы не выслушиваются. Визуально деформации грудной клетки не определяется, обе ее половины равномерно участвуют в акте дыхания. Живот мягкий, безболезненный, свободно участвует в акте дыхания, доступен поверхностной и глубокой пальпации, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Физиологические отправления не нарушены.



При осмотре локального статуса отмечается деформация правой скуловой, височной и теменной областей за счет западения тканей, отека мягких тканей данных областей не определяется. Кожа физиологической окраски. В области латерального края правой орбиты имеется послеоперационный рубец линейной формы, умеренной плотности, безболезненный, умеренно гиперемирован, над уровнем кожи не возвышается. В области нижнего края правой носогубной складки определяется послеоперационный рубец линейной формы, до 2 см длиной. В области правого нижнеглазничного края и верхнего края орбиты, скуловой дуги, скуло-лобного шва отмечаются симптомы «костной ступеньки», определяются тугоподвижность, слабая болезненность при пальпации. Энофтальм и гипофтальм OD, глазное яблоко смещено книзу и кнаружи, ограничение движений глазного яблока не определяется, нистагм умеренно выражен. Реакция зрачка OD на свет отсутствует, содружественная реакция есть. До 2,8 см ограничение открывания рта и боковых движений нижней челюсти вправо. В полости рта: физиологическая окраска слизистой оболочки, симптом «костной ступеньки» по правому скуло-альвеолярному гребню, умеренная болезненность при пальпации. Незначительно затруднено носовое дыхание слева. Нарушение (отставание) мимических движений в области иннервации лобной ветви правого лицевого нерва.

В области правых височной, теменной и лобной костей — послеоперационный рубец, линейной формы, западение тканей данных областей (рис. 1).

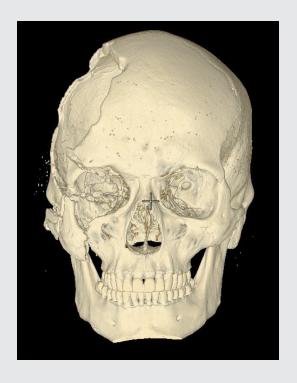
Пациенту выполнено комплексное клиническое обследование, проведены консультации смежных специалистов (нейрохирурга, офтальмолога, оториноларинголога, терапевта), стандартное клинико-лабораторное обследование, а также спиральная компьютерная томография с 3D-реконструкцией в трех проекциях и магнитно-резонансная томография.

По данным KT от 15.11.21: многооскольчатый вдавленный перелом наружной стенки гайморовой пазухи, перелом скулового отростка височной и скуловой кости с удовлетворительным соотношением отломков. В полости правой верхнечелюстной пазухи — заполнена жидкостным субстратом гетерогенной плотности. Дефект чешуи височной кости и задних отделов лобной кости, общими размерами 109х131 мм. Перелом верхнего края верхней глазницы, увеличение вертикального размера глазницы на 2 мм по сравнению с левой, за счет расхождения фрагментов скуловой и лобной костей, смещение каудально скуловой кости. Кистозно-атрофические изменения в парасагиттальных отделах правой теменной доли, базальных отделах правой лобной и в области полюса правой височной кости. Поджаты полюсы правого полушария. Расширены передний и теменной рог правого бокового желудочка (рис. 2).

На основании обследования установлен основной диагноз: Посттравматическая деформация правого скуло-лобно-орбитального комплекса. Перелом передней черепной ямки. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Субдуральная гематома правой теменно-височной области. Посттравматическая назальная ликворрея. Т90.2 Последствие перелома черепа и костей лица.

Сопутствующие заболевания: Н47.2 Атрофия зрительного нерва. Посттравматическая атрофия правого зрительного нерва; Т90.5 Последствие внутричерепной травмы. Последствия тяжелой ЧМТ — ушиба головного мозга, с формированием полушарной гематомы справа, множественные переломы костей лицевого скелета, состояние после операции — декомпрессионной трепанации черепа, удаления гематомы с исходом в кистозно-атрофические изменения в парасагиттальных отделах правой теменной доли, базальных отделах правой лобной и в области полюса правой височной кости. Посттравматическая энцефалопатия.

Хирургическое лечение пациента проводилось в два этапа. 1-й этап — симультанная операция



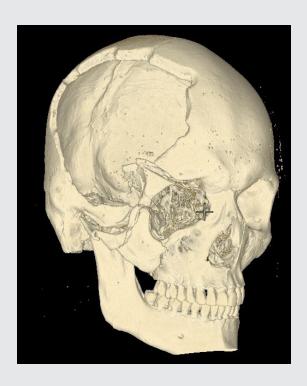


Рис. 2. МСКТ пациента, 3D-реконструкция до операции: $a - \phi$ ас; $b - \phi$

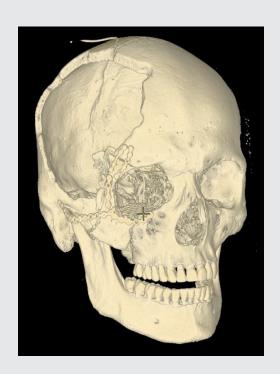
выполнена 17.11.2021 нейрохирургами и челюстнолицевыми хирургами (пластика ликворной фистулы на основании передней черепной ямки
справа с использованием аутожира и надкостницы и реконструктивно-пластическая операция
путем остеотомии, репозиции смещенных костных отломков скуловой кости и замещения дефекта титановой пластиной, пластика нижней
стенки правой орбиты титановой пластиной,
в том числе с использованием компьютерных методов планирования, интраоперационной компьютерной навигации (рис. 3, 4).

Повторная госпитализация — 02.03.2022. Пациент 3. поступил с жалобами на редкие головные боли, наличие косметического дефекта в правой лобно-теменно-височной области, отсутствие зрения на правый глаз.

При поступлении состояние пациента 3. удовлетворительное. В неврологическом статусе: сознание ясное. Ориентирован в месте, времени, собственной личности. ЧМН: зрачки D=S, фотореакция живая слева, справа — отсутствует, но сохранена содружественная фотореакция, глазодвигательных нарушений нет, содружественные движения глазных яблок в полном объеме, выпадение височного поля зрения слева, отсутствие зрения справа, но есть светоощущение.



Рис. 3. Вид пациента после реконструкции скулоглазничного комплекса



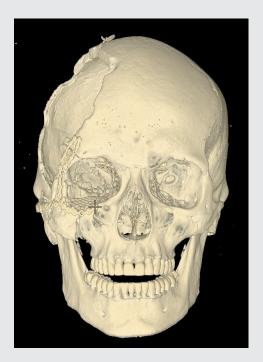


Рис. 4. МСКТ пациента, 3D-реконструкция после реконструкции скуло-глазничного комплекса: $a-\phi$ ас; $b-\phi$ 0 профиль

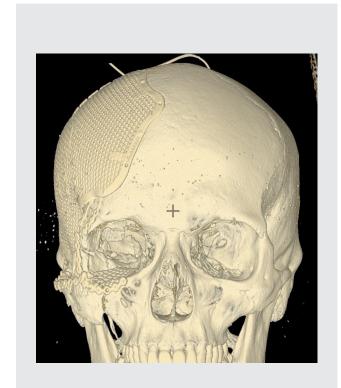


Рис. 5. MCKT пациента, 3D-реконструкция после реконструкции дефекта костей свода черепа



Рис. 6. Вид пациента после реконструкции дефекта костей свода черепа

Лицо: асимметрия лицевого скелета в результате травмы, легкая сглаженность правой носо-губной складки, язык по средней линии. В позе Ромберга устойчив, пальценосовую, пяточноколенную пробы выполняет удовлетворительно, сухожильные рефлексы D=S, сохранены, патологических знаков нет, мышечная сила в конечностях достаточная, чувствительность ориентировочно сохранена, тазовые функции контролирует. менингеальных знаков нет.

Локальный статус: в правой лобно-теменновисочной области костный дефект, размерами около 10х12 см, послеоперационный рубец состоятелен, кожный лоскут западает в трепанационное окно.

По данным КТ головного мозга от 18.11.21: состояние после пластики основания (решетчатая кость) передней черепной ямки аутожиром от *17.11.21*, фрагмент размерами 36x18x12 мм, плотно прилежит к решетчатой кости. Кистозноатрофические изменения правого полушария головного мозга, костный дефект правой лобнотеменно-височной области с переходом на основание черепа. Состояние после остеотомии правого нижнеглазничного края, репозиции отломков, титановая орбитальная пластина, восстановление анатомии стенок глазницы и скуловой кости. Устранена деформация нижней стенки глазницы. Перелом верхнего края левой глазницы, после операции уменьшен вертикальный размер правой глазницы, разница примерно 0,5-0,3 мм по сравнению с левой.

При поступлении установлен диагноз: Промежуточный период тяжелой ЧМТ. Ушиб головного мозга 3-й ст. Сложный посттрепанационный дефект костей свода и основания черепа справа. Состояние после пластики ликворной фистулы передней черепной ямки от 17.11.21. Кистозно-атрофические изменения правого полушария головного мозга. Т88.8 Другие уточненные осложнения хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках.

Второй этап выполнен нейрохирургами 03.03.2022 (микрохирургическая реконструкция сложного посттрепанационного дефекта костей свода и основания черепа правой лобно-теменно-височной области индивидуальной титановой пластиной, изготовленной с помощью компьютерного моделирования) (рис. 5).

В послеоперационном периоде назначалась стандартная терапия (антибиотики, анальгетики, кортикостероиды, гипербарическая оксигенация и местное лечение в виде инстилляций глазных капель). Выписан пациент в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение к неврологу и хирургу-стоматологу для проведения реабилитации.

Проведение хирургического лечения пациенту

с участием специалистов челюстно-лицевых хирургов и нейрохирургов позволило достичь удовлетворительных эстетических и функциональных результатов и избежать осложнений.

При диспансерном наблюдении (спустя 3 мес после операции) выявлено: состояние пациента удовлетворительное. В неврологическом статусе — без особенностей. Сохраняется незначительное отставание мимических движений в области иннервации лобной ветви правого лицевого нерва. Послеоперационные рубцы нормотрофические, розового цвета, при пальпации безболезненные. Рот открывается свободно, безболезненно, до 4,5 см. Восстановлена анатомическая конфигурация черепа и лицевого скелета (рис. 6).

Таким образом, при своевременном обращении пациентов с краниофациальной травмой к специалистам многопрофильных центров, где есть возможность получить консультации смежных специалистов (челюстно-лицевых хирургов, нейрохирургов, офтальмологов и др.), высока вероятность в кратчайшие сроки выполнить первичное лечение переломов и своевременно провести реконструкцию существующих дефектов и деформации, а также избежать осложнений и инвалидизации пациента. Для выбора оптимального способа хирургического лечения необходимо учитывать индивидуальные анатомические особенности пациента, характер и локализацию повреждений костных структур и мягких тканей черепа и лицевого скелета, наличие и тяжесть сопутствующих повреждений, возможности врачей и учреждения.

Наш многолетний опыт лечения пациентов с сочетанной черепно-лицевой травмой позволяет рекомендовать специалистам амбулаторного звена и врачам приемного покоя стационаров (хирургистоматологи, травматологи, общие хирурги, неврологи, офтальмологи, оториноларингологи и др.) своевременно направлять пациентов на консультацию и лечение в специализированные многопрофильные лечебные учреждения для выполнения одно-двухэтапного лечения краниофациальной травмы.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

JUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. Manodh P., Prabhu Shankar D., Pradeep D., Santhosh R., Murugan A. Incidence and patterns of maxillofacial trauma-a retrospective analysis of 3611 patients-an update. Oral Maxillofac Surg 2016; 20(4): 377-383, https://doi.org/10.1007/ s10006-016-0576-z.
- 2. Левченко О.В., Шалумов А.З., Кутровская Н.Ю., Крылов В.В. Хирургическое лечение краниорбитальных повреждений, сочетанных с черепно-мозговой травмой. Журнал "Вопро-

сы нейрохирургии" им. Н.Н. Бурденко 2011; 75(1): 12-19. Levchenko O.V., Shalumov A.Z., Kutrovskaia N.Yu., Krylov V.V. Surgical treatment of cranioorbital injuries combined with brain trauma. Zhurnal voprosy nejrokhirurgii im. N. N. Burdenko 2011; 75(1): 12–19.

- 3. Нейрохирургия и нейрореаниматология. Под ред. Крылова В.В. М: АБВ-пресс; 2018; 792 с. Neyrokhirurgiya i neyroreanimatologiya [Neurosurgery and neuro-resuscitation]. Krylov V.V. (editor). Moscow: ABV-press; 2018; 792 p.
- 4. Еолчиян С.А., Потапов А.А., Серова Н.К., Катаев М.Г., Сергеева Л.А., Захарова Н.Е., ВанДамм Ф. Реконструктивная хирургия краниоорбитальных повреждений. Журнал "Вопросы нейрохирургии" им. Н.Н. Бурденко 2011; 75(2): 25-40. Eolchiian S.A., Potapov A.A., Serova N.K., Kataev M.G., Sergeeva L.A., Zakharova N.E., VanDamm F. Reconstructive surgery of cranioorbital injuries. Zhurnal voprosy nejrokhirurgii im. N.N. Burdenko 2011; 75(2): 25-40.
- 5. Еолчиян С.А., Катаев М.Г., Карнаухова А.В. Устранение функциональных и эстетических нарушений при хирургическом лечении посттравматических дефектов и деформаций орбиты и периорбитальной области. Эстетическая медицина 2012; 11(4): 543-554. Eolchiyan C.A., Kataev M.G., Karnaukhova A.V. Elimination of functional and aesthetic disorders in the surgical treatment of post-traumatic defects and deformations of the orbit and periorbital region. Esteticheskaya meditsina 2012; 11(4): 543-554.
- 6. Хомутинникова Н.Е., Дурново Е.А., Мишина Н.В., Высельцева Ю.В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с переломами нижней стенки орбиты. Стоматология 2018; 97(5): 54-58. Khomutinnikova N.E., Durnovo E.A., Mishina N.V., Vyseltzeva Yu.V. Short- and long-term results of orbital floor fractures treatment. Stomatologiya 2018; 97(5): 54–58.
- 7. Хомутинникова Н.Е., Дурново Е.А., Высельцева Ю.В., Горбатов Р.О. Цифровые технологии в хирургическом лечении посттравматических деформаций скулоорбитального комплекса. Современные технологии в медицине 2020; 12(3): 55-63, https://doi.org/10.17691/stm2020.12.3.07. Khomutinnikova N.E.,

- Durnovo E.A., Vyseltseva Yu.V., Gorbatov R.O. Digital technologies in the surgical treatment of post-traumatic zygomatico-orbital deformities. Sovremennye tehnologii v medicine 2020; 12(3): 55-63, https://doi.org/10.17691/stm2020.12.3.07.
- 8. Уракова Е.В., Нестеров О.В., Лексин Р.В. Кранио-фациальные повреждения: выбор методов оперативного лечения. Практическая медицина 2015; 4-1: 175-178. Urakova E.V., Nesterov O.V., Leksin R.V. Crania-facial injuries: the choice of methods surgery. Prakticheskaya meditsina 2015; 4-1: 175-178.
- 9. Seifert L.B., Mainka T., Herrera-Vizcaino C., Verboket R., Sader R. Orbital floor fractures: epidemiology and outcomes of 1594 reconstructions. Eur J Trauma Emerg Surg 2022; 48(2): 1427–1436, https://doi.org/10.1007/s00068-021-01716-x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Н.Е. Хомутинникова, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Е.А. Дурново, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Ю.В. Высельцева, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- И.А. Медяник, д. м. н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Хомутинникова Нина Евгеньевна, e-mail: nina.hom210@yandex.ru



ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ: ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

УДК 616.441:616–079.3:616–076 3.1.9 — хирургия; 3.1.18 — внутренние болезни; 3.1.19 — эндокринология Поступила 15.11.2021

А. А. Малов^{1, 2}, Н. А. Яркова¹, С. В. Акуленко², Е. П. Улитина²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

Освещены современные представления о показаниях к выполнению тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы, методике ее выполнения, клинической интерпретации получаемых цитоморфологических заключений.

Ключевые слова: тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы; пункция щитовидной железы; ТАБ; узлы щитовидной железы; TIRADS; Bethesda.

FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF THE THYROID GLAND UNDER ULTRASOUND GUIDANCE: ITS APPLICATION AND SIGNIFICANCE IN CLINICAL PRACTICE

A.A. Malov^{1,2}, N.A. Yarkova¹, S.V. Akulenko², E.P. Ulitina²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

Modern ideas about the indications for performing a fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland, the method of its implementation, and the clinical interpretation of the obtained cytomorphological conclusions are highlighted.

Key words: fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland; puncture of the thyroid gland; FNA; thyroid nodules; TIRADS; Bethesda.

² N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние годы выявляется значительное количество случаев узлового поражения щитовидной железы у населения планеты (более 200 млн). Существуют разные этиологические факторы развития узлового зоба, но наиболее частой причиной является дефицит йода. По данным Федерального эндокринологического научного центра, в России нет территорий, на которых население не имеет риска развития йододефицитных состояний.

Распространенность зоба в различных регионах Российской Федерации варьирует от 5,2 до 70,0%. У женщин зоб развивается до 3 раз чаще, чем у мужчин. В Нижегородской области распространенность узлового зоба составляет от 30 до 50%, и она увеличивается в более старших возрастных группах. Выявляемость рака щитовидной железы среди случаев узлового зоба колеблется от 5 до 10%.

Важный диагностический метод определения злокачественности узла — тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с цитологическим исследованием и при необходимости «смывом» из иглы на кальцитонин. В настоящее время, согласно мнению ведущих ученых, в том числе Е.В. Филоненко (ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ), признается необходимость выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы под контролем ультразвукового сканирования с целью повышения диагностической значимости исследования. По данным А.В. Менькова [1], чувствительность этого метода для большинства видов рака щитовидной железы составляет 70-98%, специфичность достигает 70-100%. Лишь для медуллярного рака большое значение также имеет исследование крови пациента и «смыва» из пункционной иглы на кальцитонин.

Но при всех ли узлах щитовидной железы необходимо выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем ультразвукового сканирования? Этим вопросом задавались ученые разных стран. После бурного развития ультразвуковых методов диагностики, а в частности — диагностики патологии щитовидной железы, стал накапливаться опыт проведения корреляций между ультразвуковыми признаками изменений и вероятностью выявления онкопатологии в данных изменениях. Так, в 2009 г. Eleonora Horvath обнародовала результаты 8-летнего проспективного трехэтапного исследования. Она изучила эхосонографическую картину 1959 пациентов с узлами щитовидной железы. Всем пациентам была выполнена ТАБ узлов под контролем УЗИ, а затем проанализировано соответствие результатов морфологического исследования и найденных ультразвуковых признаков.

На основе данных Е. Horvath [2] по аналогии с ультразвуковой классификацией рака молочных желез BI-RADS была создана классификация

TI-RADS (акроним от Thyroid Imaging Reporting and Data System). Она является стандартизированной системой описания протокола ультразвукового исследования щитовидной железы для оценки рисков развития рака. Первоначальная система была громоздкой и сложной, и в 2011 г. Jin Young Kwak c coавт. [3] предложили более простую в использовании систему, содержащую 6 вариантов. Она базировалась на количестве выявленных подозрительных эхосоноскопических признаков. По результатам метаанализа TI-RADS, выполненного Xi Wei в июне 2016 г., чувствительность этого инструмента определения вероятности рака составила 79%, а специфичность 71%, что указывает на перспективность дальнейшего использования системы TI-RADS для принятия решения о биопсии. Эта модель применялась в Корее, Европе, России и просуществовала до 2017 г.

В мае 2017 г. группа ученых из Американского радиологического колледжа оптимизировала классификацию TI-RADS. Они предложили разделить подозрительные ультразвуковые признаки рака на группы, внутри которых присваивать каждому признаку разное количество баллов, а рубрификацию производить на основе сложения полученных баллов. Данную классификацию назвали ACR-TIRADS [4].

В сентябре ученые из Франции, Великобритании, Дании, Италии и Турции предложили собственную модификацию системы TI-RADS — по принципам градации она перекликается с американской, которая получила название EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System) [5]. Сравнительные исследования показали, что система EU-TIRADS имеет чувствительность до 86% и специфичность до 79%. По резолюции VIII съезда РАСУМД (октябрь 2019 г.) и согласно национальным клиническим рекомендациям МЗ РФ «Дифференцированный рак щитовидной железы» (ID: 329, 2020 г.) [6] и «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» (ID: 620, 2020 г.) [7], в работе врачей ультразвуковой диагностики для эхоскопической оценки рисков злокачественности узлов щитовидной железы и определения показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии рекомендуется использовать систему EU-TIRADS.

Стандартизированная система описания протокола ультразвукового исследования щитовидной железы EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System).

В системе EU-TIRADS, исходя из набора эхосоноскопических признаков, подразделяют изменения щитовидной железы на 5 групп.

EU-TIRADS1 — отсутствие узлов в щитовидной железе (рис. 1).

EU-TIRADS2 — узлы без риска злокачественности (риск злокачественности 0).

В эту категорию включают кисты (анэхогенные



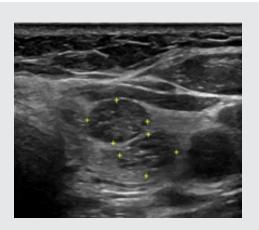
Рис. 1. Однородная структура паренхимы щитовидной железы



Рис. 2. Коллоидный узел 1-го типа



Рис. 3. Коллоидные узлы 2-го типа



б



Рис. 4. Изоэхогенные узлы



б

узлы без солидного компонента), коллоидные узлы 1-го типа (анэхогенные узлы с пристеночным точечным гиперэхогенным включением с эффектом «хвоста кометы», являющиеся расширенными фолликулами или макрофолликуллами, рис. 2) и коллоидные узлы 2-го типа (губчатые узлы, рис. 3).

EU-TIRADS3 — низкий риск злокачественности (2–4%).

Сюда относятся округлые и овальные образования средней эхогенности (рис. 4) и повышенной эхогенности (гиперэхогенные) с четкими контурами (рис. 5), при отсутствии любых подозрительных признаков.

Также к этой категории принадлежат кистозные (анэхогенные) узлы с солидным (эхогенным) компонентом (рис. 6).

EU-TIRADS4 — средний риск злокачественности (6–17%).

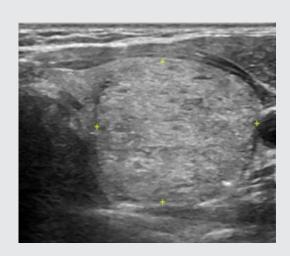
К этой группе принадлежат округлые и овальные образования умеренно пониженной эхогенности (умеренно гипоэхогенные, т.е. сопоставимые с эхогенностью мышцы), с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков (рис. 7).

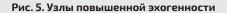
Также к этой категории принадлежат узлы с наличием *«малых признаков злокачественности»*, таких как:

- макрокальцинаты (более 1 мм, рис. 8);
- акустическая тень от узла (рис. 9);
- неравномерно утолщенное хало;
- гетерогенность структуры и наличие гипоэхогенных включений в изо- и гиперэхогенных узлах (рис. 10).

EU-TIRADS5 — высокий риск злокачественности (26–87%).

Данная группа представлена узлами, которые име-







б

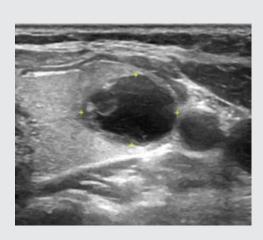
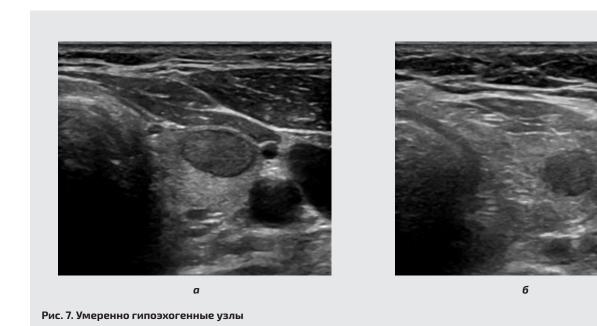
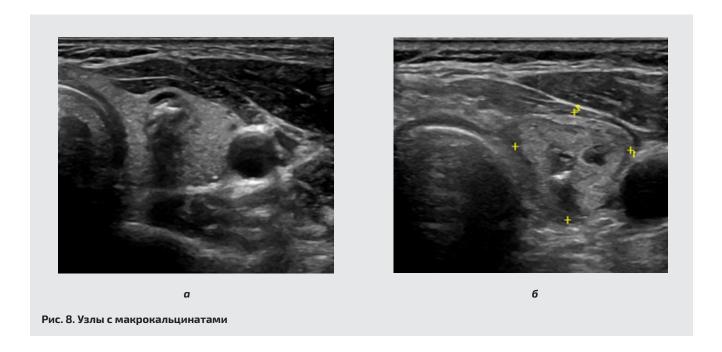


Рис. 6. Кистозный узел с солидным компонентом





ют хотя бы один «большой признак злокачественности», а именно:

- выраженная гипоэхогенность (т.е. ниже эхогенности мышцы);
- микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения 1 мм и менее, рис. 11);
- неровные контуры (звездчатые, лучистые, бугристые, рис. 12);
- вертикальная ориентация узла (передне-задний размер в поперечном сечении больше его ширины, рис. 13, 14).

Показания к выполнению тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового сканирования. В предложенной системе описания внешнего вида и параметров щитовидной железы, разработанной Европейской ассоциацией щитовидной железы (EU-TIRADS), само по себе выявление узлов в щитовидной железе не является показанием к выполнению тонкоигольной аспирационной биопсии. Показания к осуществлению биопсии, согласно EU-TIRADS, зависят от принадлежности узловых образований к различным группам.

Так, при **EU-TIRADS1** (когда узлы отсутствуют) биопсия не показана.

При *EU-TIRADS2*, когда риск малигнизации узлов 0% (низкий), тонкоигольная аспирационная биопсия



Рис. 9. Узел с кальцинированной капсулой и акустической тенью, затрудняющей визуализацию его структуры

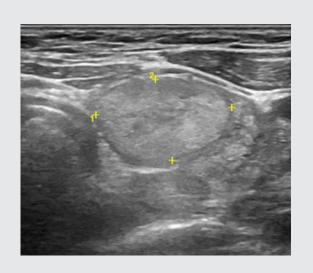


Рис. 10. Узел с неравномерно утолщенным хало и гипоэхогенными включениями



Рис. 11. Выраженно гипоэхогенный узел с микрокальцинатами и неровными «лучистыми» контурами

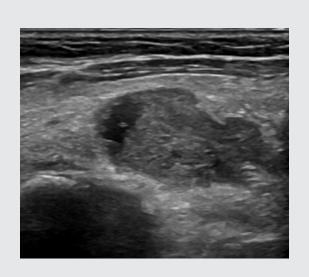


Рис. 12. Узел с неровными контурами

под контролем эхосоноскопии не показана, за исключением случаев проведения ТАБ с лечебной целью для ликвидации признаков компрессии органов шеи кистозным узлом.

При **EU-TIRADS3** риск малигнизации низкий и составляет 2–4%, ТАБ узлов показана при размерах более 20 мм.

При *EU-TIRADS4* со средним риском малигнизации узлов от 6 до 17% ТАБ показана при размерах образований более 15 мм.

В случаях *EU-TIRADS5*, когда риск малигнизации высокий и достигает 26–87%, ТАБ показана при узлах более 10 мм.

Если у пациента имеется множество узлов, то для оценки выбирается не менее двух узлов с наиболее высокими признаками злокачественности.

Однако, согласно Национальным клиническим рекомендациям МЗ РФ, разработанным Ассоциацией онкологов России и одобренным Научнопрактическим советом Минздрава РФ в 2020 г. (ID 329), показания к выполнению ТАБ несколько отличаются. При EU-TIRADS1 данная процедура не показана, при EU-TIRADS2 возможна с лечебной целью, как и в европейских рекомендациях. А в случае выявления узлов, соответствующих EU-TIRADS3,

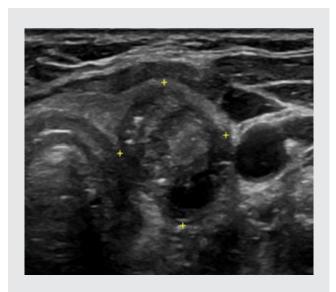


Рис. 13. Вертикально ориентированный узел



Рис. 14. Вертикально ориентированный узел с неровными контурами

EU-TIRADS4 и EU TIRADS5, тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем ультразвукового исследования рекомендовано выполнять при размерах узлов более 1 см.

В ситуации, когда размеры узлов менее 1 см, тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем эхосоноскопии следует осуществлять при наличии факторов риска агрессивных форм рака щитовидной железы. К факторам риска относятся:

- наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов;
 - семейный анамнез рака щитовидной железы;
 - парез/паралич голосовых складок;
- концентрация базального или стимулированного кальцитонина >100 пг/мл;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии;
- пациенты моложе 20 лет.

При узлах размерами менее 1 см, если паци**ент не принадлежит к группам риска** наличия агрессивных форм рака щитовидной железы, выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии нецелесообразно, рекомендуется динамическое наблюдение с периодическим УЗИ через 6 мес. При увеличении образования на 20% в двух из трех размеров или на 50% по объему, либо при достижении 1 см, а также при появлении дополнительных патологических симптомов — показано выполнение ТАБ под контролем ультразвукового исследования.

Техника выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового

сканирования. Тонкоигольную биопсию можно проводить в амбулаторных условиях. Перед ней разрешается пить и принимать пищу. Специфической подготовки не требуется, но стоит обратить внимание на наличие заболеваний крови и прием препаратов, влияющих на свертываемость крови. При этом рекомендуется направлять пациентов на биопсию только после осмотра терапевта и коррекции показателей гемостаза.

Тонкоигольная биопсия осуществляется без анестезии и не требует применения обезболивающих препаратов ни перед, ни после нее. Субъективно пациенты оценивают ощущения от пункции как безболезненные либо незначительно болезненные, сравнивая с внутримышечной инъекцией, только выполняемой в необычном месте. Небольшая болезненность может отмечаться лишь во время прокола кожи.

Перед процедурой необходимо попросить пациента освободить область шеи от одежды и украшений, а также снять заколки с волос, которые могут помешать нужному положению головы на столе. Пациент укладывается на манипуляционный стол с подложенным валиком под лопатки, при этом голову запрокидывают для более удобного доступа к щитовидной железе (рис. 15).

Кожные покровы на передней поверхности шеи обрабатываются антисептиком, после чего область вмешательства над щитовидной железой отграничивается стерильным материалом. Затем проводится скрининговое ультразвуковое исследование с выведением объекта пункции и безопасной трассы для выполнения биопсии (рис. 16).

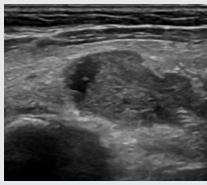


Рис. 15. Положение пациента



Рис. 17. Расположение иглы





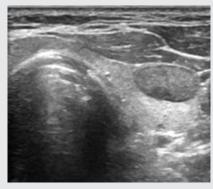


Рис. 16. Выведение узла

Пункционная биопсия выполняется одноразовым шприцем объемом 5 либо 10 мл с иглой 21G длиной 5 см. Иглу следует установить строго в плоскости датчика, у его края под необходимым углом, который зависит от визуализируемой эхосоноскопической картины (рис. 17).

Перед выполнением процедуры необходимо предупредить пациента, что после введения иглы нельзя двигаться, глотать, разговаривать, мычать, кашлять, напрягать шею и плечи. Движения в шее могут привести к смещению щитовидной железы во время манипуляции и к вторичной травматизации соседних тканей, а напряжение зоны шеи и надплечий — к ухудшению визуализации кончика иглы за счет «шейного паруса».

Тонкоигольная аспирационная биопсия выполняется «методом свободной руки». После введения иглы в интересуемый узел (рис. 18) аспирируется его содержимое и делаются поступательные движения вперед-назад в пределах объема узла, в том числе «веерообразные» в плоскости сканирования (рис. 19). Для повышения информативности биопсии при солидных узлах необходимо брать материал как из центра, так и с периферии. При кистозно-солидных узлах важно взять материал из солидного компонента. При кистозных узлах сначала выполняется аспирация жидкостного содержимого, а затем биопсия периферической зоны (стенки) узла. Если в щитовидной железе выявляется множество узлов, то для пункционной биопсии выбираются не менее двух уз-



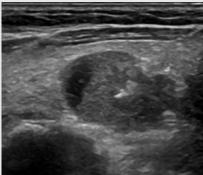




Рис. 18. Введение кончика иглы в центр узла



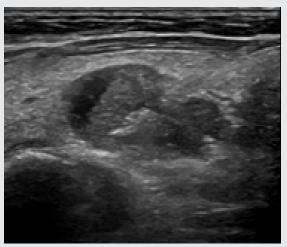


Рис. 19. Аспирация и получение материала





Рис. 20. Десуффляция биопсийного материала на предметное стекло



Рис. 21. Получение мазков

лов с наиболее неблагоприятными ультразвуковыми признаками в отношении онкопатологии.

Объем полученного материала может варьировать в зависимости от наличия кистозного компонента в узле. Жидкостное содержимое следует отправлять в лабораторию в пробирке, где выполняют центрифугирование со скоростью 1500 оборотов в течение 10 мин и полученный осадок переносят на предметное стекло.

При биопсии солидных узлов объем материала может колебаться от 0,1—0,2 до 1,0 мл. Важен не объем, а достаточность материала для последующего морфологического исследования. Полученная взвесь клеток наносится на заранее положенные под наклоном предметные стекла. При значительном содержании материала он изгоняется из шприца в виде «стекающих» полос, позволяющих частично отделить примесь крови, а при скудном содержании — в виде отдельных зон десуффляции на стекле (рис. 20).

После десуффляции биопсийного материала врач изготавливает на предметных стеклах тонкие мазки, распределяя взвесь клеток между двумя стеклами (рис. 21). В среднем на один пунктируемый объект используется от двух до восьми стекол. После высушивания и отправки в лабораторию цитологические препараты обрабатываются специальными красителями по методу Романовского—Гимзы или по Паппенгейму, фиксируются по Май-Грюнвальд. Для улучшения результатов рекомендовано выполнение цитологического исследования в течение нескольких часов после проведения биопсии.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям МЗ РФ (2020, ID 329), тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем УЗИ могут осуществлять врачи любой специальности, владеющие методикой, — хирурги, онкологи, эндокринологи, врачи лучевой диагностики. Но все же предпочтительным является выполнение инвазивной процедуры врачами хирургических специальностей.

Методика тонкоигольной аспирационной биопсии достаточно безопасна и практически не вызывает осложнений. Однако иногда, в 1—2% случаев, встречаются подкожные и тканевые гематомы, кровоизлияния внутри узлов, болезненность в зоне вмешательства. Кроме того, у пациентов с наличием облитерирующего атеросклероза и шейного остеохондроза запрокидывание головы во время манипуляции может провоцировать боли в области задней поверхности шеи, легкое головокружение, головные боли.

Процедура тонкоигольной аспирационной биопсии переносится пациентами достаточно хорошо. По ее завершении место прокола кожи закрывается асептической наклейкой, которую разрешается снять через 1–2 ч. Через 5–15 мин после пункции пациент может вернуться к обычному образу жизни. В первые сутки после биопсии следует исключить тяжелые физиче-

ские нагрузки, погружение в воду (прием ванны, плавание в бассейне) и перегревание (баня, сауна).

Цитологическое описание биопсийного материала и клиническая интерпретация результатов. Осмотр препаратов, нанесенных на предметное стекло, осуществляется при 10-кратном увеличении. Каждый микропрепарат осматривают дважды, «змеевидно» или «зигзагообразно» по вертикали и по горизонтали.

Для определения оптимальной лечебной тактики у пациентов с очаговыми поражениями щитовидной железы рекомендовано при написании заключений врачами-цитоморфологами использование международной цитологической классификации Бетесда (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, 2017) [8]. Классификации Бетесда — это система упрощенных ответов морфолога, понятных клиницисту.

Заключение цитоморфолога должно содержать одну из шести диагностических категорий, которая позволит клиницисту выставить диагноз и определить лечебную тактику в отношении конкретного пациента.

Bethesda I: неинформативная или недиагностическая пункция (кистозная жидкость, практически бесклеточный образец, сгустки крови и др.).

При этом вероятность злокачественности не определена.

Рекомендуется выполнение повторной биопсии. Поскольку количество злокачественных опухолей в группе пациентов с неинформативными результатами такое же, как в общей популяции больных с узлами щитовидной железы, то рекомендуется присутствие при биопсии цитоморфолога для оценки количественных характеристик микропрепаратов ex tempore [9].

Bethesda II: доброкачественные изменения.

Эта категория включает в себя хронический лимфоцитарный тиреоидит, коллоидные узлы, гиперпластические узлы.

Вероятность злокачественности 0-3%.

Рекомендуется динамическое наблюдение. Оперативное лечение при Bethesda II показано лишь при синдроме компрессии трахеи, функциональной автономии с тиреотоксикозом и косметическом дефекте, снижающем качество жизни.

Bethesda III: атипия неопределенной значимости (AUS) или фолликулярное поражение неопределенной значимости (FLUS).

При этом невозможно установить доброкачественность узла, так как присутствуют признаки клеточной или архитектурной атипии, однако этих признаков недостаточно для интерпретации случая как IV или V группы Bethesda. Вероятность злокачественности при этом 5–15%.

Рекомендуется повторная биопсия. Если при повторной биопсии вновь выявляется Bethesda III, то

вероятность злокачественности повышается до 20-40% и рекомендуется гемитиреоидэктомия.

Bethesda IV: фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию.

Сюда относят непапиллярные фолликулярные образования, образования из клеток Гюртле и микрофолликулярную пролиферацию.

Вероятность злокачественности 15–30%.

Рекомендуется выполнение гемитиреоидэктомии.

При наличии факторов риска (семейный анамнез рака щитовидной железы, выявление специфических мутаций в генах, распространение опухоли за контуры железы, парез голосовых складок, облучение головы и шеи в анамнезе, наличие увеличенных регионарных лимфоузлов), а также при размерах узла более 5 см — вероятность злокачественности повышается до 50%, рекомендуется обсуждение ситуации с пациентом с целью расширения объема операции до тиреоидэктомии.

Bethesda V: подозрение на злокачественную опухоль.

Эта категория выставляется в случае предположения рака щитовидной железы. При подозрении на медуллярный рак дополнительно рекомендуется исследовать кровь на кальцитонин.

Вероятность злокачественности 60-75%.

Рекомендуется выполнение тиреоидэктомии.

С целью дифференциальной диагностики новообразований в щитовидной железе в группах с цитологическим заключением Bethesda III, IV и V — рековыполнение дополнительного мендовано молекулярно-генетического исследования мутаций в гене BRAF и иных мутаций (RAS, RET/PTC, PAX8/ PPAR-y, TERT, KRAS, NRAS, EIF1AX).

Bethesda VI: злокачественная опухоль.

Сюда относят случаи с цитологической картиной папиллярного, фолликулярного, анапластического и низкодифференцированного рака щитовидной же-

Вероятность злокачественности при гистологическом исследовании — 97-99%.

В данном случае рекомендуется тиреоидэктомия.

Таким образом, в настоящее время использование ультразвукового контроля при проведении тонкоигольной аспирационной биопсии является обязательным.

Применение врачами ультразвуковой диагностики стандартизированной системы описания протокола ультразвукового исследования щитовидной железы EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System) позволяет оценить риски злокачественности новообразований, определить показания к тонкоигольной аспирационной биопсии и избежать неоправданных пункций.

Выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового сканирования делает возможным прицельный забор материала из

подозрительных очагов щитовидной железы, в том числе непальпируемых.

Совместное использование врачами-цитоморфологами и клиницистами международной системы отчетности о цитопатологии щитовидной железы (цитологической классификации Bethesda) также позволяет оценить риски злокачественности пунктированных новообразований и сформировать оптимальную хирургическую тактику для конкретного пациента.

Применение систем EU-TIRADS и Bethesda позволило снизить количество необоснованных операций при узловом поражении щитовидной железы, при этом доля обоснованных хирургических вмешательств, выполняемых по поводу злокачественных новообразований в ней, увеличилась в разы. Использование современных международных классификаций, единого подхода в диагностике новообразований щитовидной железы нивелирует старый тезис о необходимости операции при любом узле, помогает определить тактику лечения, установить четкие показания к необходимости и объему хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Меньков А.В., Никитенко А.И. Хирургическое лечение доброкачественных заболеваний щитовидной железы. Практическое пособие. Н. Новгород: HГMA; 2010; 44 с. Men'kov A.V., Nikitenko A.I. Khirurgicheskoe lechenie dobrokachestvennykh zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy. Prakticheskoe posobie [Surgical treatment of benign thyroid diseases. Practical guide]. Nizhny Novgorod: NGMA; 2010; 44 p.
- 2. Horvath E., Majlis S., Rossi R., Franco C., Niedmann J.P., Castro A., Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(5): 1748–1751, https://doi.org/10. 1210/jc.2008-1724.
- 3. Kwak J.Y., Han K.H., Yoon J.H., Moon H.J., Son E.J., Park S.H., Jung H.K., Choi J.S., Kim B.M., Kim E.-K. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology 2011; 260(3): 892-899, https://doi.org/10.1148/radiol.11110206.
- 4. ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TIRADS). URL: https://www.radiopaedia.org/articles/acr-thyroidimaging-reporting-and-data-system-acr-ti-rads.
- **5.** European Thyroid Association TIRADS (EU TIRADS). URL: https://www.radiopaedia.org/articles/european-thyroid-associationtirads?lang=us.
- 6. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329. Differentsirovannyy rak shchitovidnoy zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii [Differentiated thyroid cancer. Clinical guidelines]. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329.
- 7. Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода. Клинические рекомендации. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov. ru/recomend/620. Zabolevaniya i sostoyaniya, svyazannye s defitsitom yoda. Klinicheskie rekomendatsii [Diseases and conditions

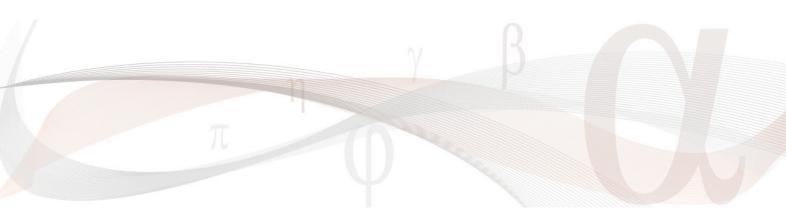
associated with iodine deficiency. Clinical guidelines]. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/620.

- **8.** Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017; 27(11): 1341–1346, https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500.
- 9. Федотов Ю.Н., Воробьев С.Л., Черников Р.А., Тимофеева Н.И., Семенов А.А., Слепцов И.В., Бубнов А.Н., Чинчук И.К. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы, корреляция между заключением цитолога и гистолога, технические аспекты. Клиническая и экспериментальная тиреодология 2009; 5(4): 28–32, https://doi.org/10.14341/ket20095428–32. Fedotov Yu.N., Vorobjov S.L., Chernikov R.A., Timofeeva N.I., Semenov A.A., Slepzov I.V., Bubnov A.N., Chinchuk I.K. Fine needle biopsy of thyroid nodules: correlations between cytology and gistology, technical aspects. Klinicheskaia i eksperimental nai a tireoidologiia 2009; 5(4): 28–32, https://doi.org/10.14341/ket20095428–32.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- А.А. Малов, к.м.н., доцент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, врач-хирург ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»;
- **Н.А. Яркова,** к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **С.В. Акуленко**, к.м.н., врач-хирург, руководитель центра малоинвазивных оперативных вмешательств ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»;
- **Е.П. Улитина,** врач-цитолог ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». **Для контактов:** Малов Александр Александрович, e-mail: malov100@yandex.ru

114 M



ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА И ПОСТОПЕРАТИВНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

УДК 616.432–006.55–089.163–089.168.1 3.1.19 — эндокринология Поступила 25.03.2022

Ю. У. Шарипова, Т. С. Йылмаз, Ф. В. Валеева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Лечение пациентов с аденомами гипофиза является серьезной проблемой современной эндокринологии и нейрохирургии. В данной статье выделены этапы диагностики аденом гипофиза, рассмотрены методы лечения, послеоперационного ведения данной группы пациентов, на основе результатов последних исследований и обновленных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: аденома; инциденталома гипофиза; магнитно-резонансная томография (MPT); предоперационная подготовка; аналоги соматостатина; постоперационное ведение пациента.

PREOPERATIVE PREPARATION AND POSTOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PITUITARY ADENOMAS

Y.U. Sharipova, T.S. Yylmaz, F.V. Valeeva

Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan

The article is devoted to the problems of managing pituitary adenoma patients, the disease having a wide variety. These tumors may be hormonally active or hormonally inactive (incidentalomas). The clinical picture depends on the hormone produced by the tumor, the size and location of the tumor. Treatment of patients with pituitary adenomas is a serious problem of modern endocrinology and neurosurgery. The purpose of this review: to highlight the stages of diagnosis of pituitary adenomas, to consider methods of treatment, postoperative management of this group of patients, based on the results of recent studies and updated clinical guidelines.

Key words: adenoma; pituitary incidentaloma; magnetic resonance imaging (MRI); preoperative preparation; somatostatin analogues; postoperative management of the patient.

Ведение пациентов с аденомами гипофиза № 2 (71) 2022 1

ВВЕДЕНИЕ

Аденомы гипофиза — это доброкачественные новообразования передней доли гипофиза, занимающие третье место среди всех интракраниальных опухолей [1] и составляющие, по мнению многих авторов, от 6,7 до 18,0% опухолей головного мозга [2].

Опухоли гипофиза имеют большое морфологическое, гормональное и клиническое разнообразие в связи с возможностью их формирования из любой аденогипофизарной клеточной линии [1].

Около 1/3 всех аденом гипофиза не продуцируют гормоны [3], т.е. являются гормонально неактивными (инциденталомы). Клиническая картина инциденталом напрямую связана с размером и расположением. Как правило, проявляется неврологической (головная боль, нарушение функции черепных нервов, диэнцефальные расстройства) и нейроофтальмологической симптоматикой. Нейроофтальмологическая симптоматика развивается в результате компрессии хиазмы и зрительных нервов, что ведет к битемпоральной гемианопсии, снижению остроты зрения, атрофии на глазном дне [4, 5]. Кроме того, аденома может сдавливать окружающую ткань аденогипофиза и приводить к развитию недостаточности тропных гормонов.

Клиническая картина гормонально активных аденом гипофиза очень многообразна и в первую очередь зависит от продуцируемого опухолью гормона [1]. В 30–50% случаев аденомы вырабатывают пролактин [4]. Порядка 10–15% аденом синтезируют гормон роста [4]. Гиперсекреция аденокортикотропного гормона встречается в 5% случаев всех аденом [4]. Менее чем в 2% случаев определяется гиперпродукция тиреотропного гормона, клинически проявляемая гипертиреозом [4]. Возможны смешанные формы аденом гипофиза. При увеличении размеров опухоли к клинической картине гиперсекреции гормонов присоединяются неврологические и нейроофтальмологические симптомы.

ДИАГНОСТИКА АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Первый этап диагностики — визуализация аденомы гипофиза. «Золотым стандартом» является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием. МРТ проводится даже в том случае, если первичная диагностика выполнена с помощью компьютерной томографии [6].

МРТ с контрастированием дает разнообразную информацию об аденоме. Во-первых, размер опухоли — микроаденома (менее 1 см), макроаденома (более 1 см), гигантская аденома (более 4 см) [7, 8]. Во-вторых, топография аденомы — эндоселлярное (не выходящие за пределы турецкого седла) или экстраселлярное (с распространением за пределы турецкого седла) положение. В-третьих, распростране-

ние опухоли — супраселлярный рост (с компрессией перекреста зрительного нерва), латероселлярный рост (в кавернозный синус), инфраселлярный рост (в основную пазуху и/или в носоглотку), антеселлярный рост (в решетчатый лабиринт и/или орбиту), ретроселлярный рост (в заднюю черепную ямку и/или под твердую мозговую оболочку ската) [9].

Второй этап диагностики — выявление гормональной гиперсекреции, включающий в себя определение уровня пролактина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (малая проба с дексаметазоном) и уровень кортизола в слюне в 23:00 или кортизол в суточной моче (согласно клиническим рекомендациям). Данные исследования проводятся всем пациентам, несмотря на отсутствие клинических симптомов.

Диагностика гипопитуитаризма рекомендуется пациентам с микроинциденталомой гипофиза более 6 мм и макроинциденталомами, несмотря на отсутствие клинической симптоматики. Определяют уровни ТТГ, Т4 свободного, ЛГ, ФСГ, ИФР-1, тестостерона у мужчин, эстрадиола у женщин [10, 11].

Третий этап диагностики — оценка неврологического статуса и диагностика нарушений полей зрения.

Таким образом, диагностическая оценка аденом гипофиза становится результатом междисциплинарного сотрудничества рентгенолога, невролога и нейрохирурга, эндокринолога, офтальмолога, оториноларинголога. Все полученные данные крайне необходимы для определения дальнейшей тактики лечения.

ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Основная цель лечения аденомы гипофиза — нормализация секреции гипофизарных гормонов, полное устранение опухоли или максимально возможное уменьшение размеров аденомы, минимизирование рисков отдаленных рецидивов, коррекция гипопитуитаризма при его наличии.

Пациентам с инциденталомами малых размеров, без клинических проявлений и без компрессии окружающих тканей рекомендовано динамическое наблюдение с проведением MPT головного мозга 1 раз в 6–12 мес.

Хирургическое лечение рекомендовано пациентам с инциденталомами в следующих ситуациях:

- 1) при нарушении полей зрения, офтальмоплегии или неврологических нарушениях, обусловленных компрессией хиазмы и зрительных трактов;
 - 2) апоплексии гипофиза с расстройствами зрения;
- 3) при нарушении ликворооттока, гидроцефалии и внутричерепной гипертензии;
 - 4) наличии ликвореи;
- 5) макроинциденталомах у пациенток, планирующих беременность.

Лечение гормонально активных аденом напрямую зависит от продуцируемого опухолью гормона. Основной метод терапии пролактином — лекарственная терапия аналогами дофамина [6]. Хирургическое лечение пролактином проводится крайне редко, при неэффективности консервативной терапии максимальными дозами препаратов или компрессионном синдроме из-за больших размеров опухоли [6].

Приоритетным методом лечения кортикотропином и соматотропином является нейрохирургическое вмешательство — транссфеноидальная аденомэктомия. Согласно статистике, после удаления кортикотропиномы ремиссии удается достичь в 65—90% случаев. Без сомнений, очень многое зависит от опыта хирурга и его возможности удалить всю опухоль. В то же время огромный вклад в успех операции вносят предоперационная подготовка и послеоперационное ведение пациента.

Предоперационная подготовка. Основная цель предоперационной подготовки — повышение качества лечения больного за счет снижения риска оперативного вмешательства и развития осложнений. На этом же этапе выявляются противопоказания для проведения операции.

К абсолютным противопоказаниям для выполнения транссфеноидальной аденомэктомии относятся наличие воспалительных изменений полости носа и околоносовых пазух и соматические заболевания в стадии декомпенсации. В связи с этим крайне необходимы консультации следующих специалистов: оториноларинголога, кардиолога (оценка ЭКГ, эхокардиоскопии, мониторинг АД), анестезиолога (для оценки операционного риска). По результатам осмотров дается заключение о возможности оперативного лечения, при необходимости проводится коррекция терапии.

Если соматических препятствий для оперативного лечения нет, то решается вопрос о сроках выполнения аденомэктомии. По жизненно важным показаниям операция должна быть сделана в максимально короткий период. При отсутствии неотложной ситуации рекомендована медикаментозная подготовка, направленная на коррекцию гормонального профиля и уменьшение размера опухоли.

Предоперационная подготовка при соматотропиноме. Аналоги соматостатина — препараты первой линии в качестве медикаментозной терапии акромегалии [12]. Фармакологическое действие аналогов соматостатина оказывается через соматостатиновые рецепторы 2-го, 3-го и 5-го типов, что ведет к снижению секреторной активности СТГ-продуцирующей аденомы. К препаратам данной группы относятся октреотид и ланреотид короткого и продленного действия.

• Периоперационное использование аналогов соматостатина продленного действия повышает шанс радикальной аденомэктомии за счет максимального

уменьшения размеров экстраселлярного компонента соматотропиномы, которое отмечается уже через 3 мес лечения (максимум через 12 мес).

Терапия октреотидом короткого действия эффективна и может быть применена, если необходим короткий курс лечения (в предоперационном периоде). Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3) [12].

Кроме того, перед тем, как назначить препараты продленного действия, для определения переносимости и степени чувствительности проводится проба с октреотидом короткого действия. Для этого в течение 3 дней вводят октреотид в дозе 100 мкг три раза в день подкожно, с определением уровня ИФР-1 исходно и после окончания пробы. Низкая чувствительность — это снижение уровня ИФР-1 менее 30% от исходного показателя. Снижение ИФР-1 на 30–60% говорит о средней чувствительности. Высокая чувствительность к аналогам соматостатина характеризуется уменьшением уровня ИФР-1 более 60% от исходного уровня.

• До операции для улучшения послеоперационных гормональных показателей рекомендована терапия аналогами соматостатина. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2) [12].

Первичная доза препаратов пролонгированного действия:

- октреотид пролонгированного действия 20 мг внутримышечно один раз в 28 дней;
- октреотид длительного действия стартовая доза 30 мг внутримышечно один раз в 28 дней.

Контроль уровня соматотропного гормона (СТГ) и ИФР-1 проводится не ранее чем через 3 мес (оптимально через 6 мес). Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3) [12];

- ланреотид пролонгированного действия первые 3 инъекции назначаются в дозе 90 или 120 мг один раз в 28 дней, после чего в зависимости от достигнутого уровня СТГ, ИФР-1 и динамики клинических симптомов препарат назначается в дозе 120 мг один раз в 28, 42 или 56 дней.
- Аналоги соматостатина могут быть назначены, если операция противопоказана или отложена из-за сопутствующих заболеваний. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) [12].

На фоне лечения уменьшается масса миокарда, восстанавливается нормальный сердечный ритм, снижаются выраженность проявлений нарушения дыхания, АД.

• При макроаденоме, при низкой вероятности эффективности операции и отсутствии компрессии локальных структур с пациентом необходимо обсудить возможности первичной лекарственной терапии в качестве альтернативы хирургической операции.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3) [12].

• Агонисты дофамина могут быть назначены в качестве монотерапии и/или в комбинации с аналогами соматостатина. Предпочтительнее селективные агонисты дофаминовых рецепторов (каберголин). Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3). Рекомендуемая доза каберголина составляет 3,5—7,0 мкг в неделю. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3) [12].

Предоперационная подготовка при кортикотропиноме. Контроль симптомов гиперкортицизма является ведущим при подготовке пациента с кортикостеромой к нейрохирургическому лечению. К препаратам, подавляющим синтез кортизола, относятся аналог соматостатина (пасиреотид), блокаторы стероидогенеза.

- Пасиреотид мультилигандный аналог соматостатина, блокирующий преимущественно 5-й подтип рецепторов соматостатина, которые в основном присутствуют в АКТГ-продуцирующих аденомах. Главным образом данный препарат используется в постоперационном периоде, после неэффективной трансназальной аденомэктомии, но назначается и до операции. Дозировка подбирается индивидуально 600 или 900 мкг два раза в день подкожно, с последующим контролем кортизола в суточной моче через 3 мес [13—16].
- Блокаторы стероидогенеза наиболее многочисленная группа препаратов, используемая для коррекции эндогенного гиперкортицизма, из которых в России применяется кетоконазол [17]. Он ингибирует стероидогенез на нескольких уровнях (наибольшее значение имеет блокада превращения холестерина в прегненолон). Доза препарата составляет 400—1200 мг в сутки per os (2—3 приема). Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2) [16].
- Использование агонистов дофаминовых рецепторов основывается на том, что дофаминовые рецепторы были обнаружены в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза [16, 18].

В литературе показано, что до 50% пациентов имели положительный ответ на терапию в виде нормализации/снижения уровня кортизола в суточной моче при применении данной группы препаратов. Назначаться данные препараты могут вне зависимости от уровня пролактина. Но, к сожалению, данный эффект был недолговременным. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2) [16].

• Мифепристон — это блокатор глюкокортикоидных рецепторов. Согласно клиническим рекомендациям, данный препарат может быть назначен при подготовке к нейрохирургическому лечению. Уровень убе-

дительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств — 4) [16].

Необходимо учитывать, что применение этих препаратов (кроме пасиреотида) для лечения АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза официально не зарегистрировано в Российской Федерации, и этот факт должен обсуждаться с пациентом. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляются на усмотрение врача.

Предоперационная подготовка при тиреотропинсекретирующей аденоме гипофиза. Контроль симптомов тиреотоксикоза является ведущим при подготовке пациента к нейрохирургическому лечению.

- Эутиреоидное состояние восстанавливается за счет тиреостатических препаратов (тиамазол или пропилтиоурацил).
- Аналоги соматостатина длительного действия обладают высокой эффективностью в отношении подавления гиперпродукции ТТГ опухолевыми клетками. Согласно литературным данным, на фоне лечения эутиреоз достигается в 90% случаев, у 40% пациентов уменьшается размер опухоли, а в 70% происходит регресс нарушения зрения [19]. Доза подбирается индивидуально, на основании эффекта от терапии и развития побочных реакций.
- Кроме того, может быть использована комбинация аналогов соматостатина (октреотид, ланреотид) в сочетании с пропранололом.

Послеоперационное ведение. Послеоперационное ведение напрямую зависит от эффективности выполненной операции.

Важно помнить, что после удаления любой аденомы гипофиза рекомендуется определять уровни кортизола, АКТГ, ТТГ, Т4 св. крови для выявления признаков надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза, а также электролиты плазмы, осмоляльность плазмы и мочи (при наличии симптомов) для выявления центрального несахарного диабета и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Критерии эффективности и раннее постоперационное ведение пациента с инциденталомой. Критерием эффективности операции является купирование неврологической и нейроофтальмологической симптоматики. Специфическое медикаментозное лечение не требуется. Первый контроль МРТ картины рекомендован только через 6 мес.

Критерии эффективности операции и раннее постоперационное ведение пациента с соматотропиномой.

- Предиктором долгосрочной ремиссии служит уровень базального соматотропного гормона меньше 2 нг/мл в первые сутки после операции. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2) [12].
- Уровень СТГ <1 нг/мл при проведении орального глюкозотолерантного теста на 7-10-е сутки после

операции свидетельствует о ремиссии. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 2) [12].

- При сохранении активности заболевания в исходе хирургического вмешательства препаратами первой линии являются аналоги соматостатина. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2). Дозы препаратов продленного действия подобны дозам предоперационной подготовки. Титрация проводится через 3—6 мес. Диагностическим критерием являются уровни СТГ и ИФР-1 [12].
- В случае резистентности к аналогам соматостатина длительного действия рекомендовано назначение пегвисоманта и пасиреотида.
- Пегвисомант генно-инженерный аналог гормона роста, антагонист рецепторов гормона роста, блокирующий синтез и секрецию ИФР-1. К сожалению, данный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.
- Пасиреотид назначается в дозе 600 или 900 мкг один раз в день подкожно, с последующим контролем СТГ и ИФР-1 и титрацией дозы.

Критерии эффективности операции и раннее постоперационное ведение пациента с АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза:

- Развитие в первые дни после операции лабораторно подтвержденной надпочечниковой недостаточности свидетельствует о ремиссии заболевания с низким риском рецидива.
- Об отсроченной постоперационной ремиссии свидетельствуют нормализация ритма АКТГ, кортизола, уровня кортизола в суточной моче.
- Уровень кортизола крови 50 нмоль/л и менее после операции говорит о стойкой ремиссии и низком риске рецидива (не более 10% за 10 лет) [20, 21].
- При сохранении активности заболевания в исходе хирургического вмешательства рекомендованным препаратом для лечения остаточной опухоли является пасиреотид.
- Возможно использование агонистов дофаминовых рецепторов (каберголин) как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами, вне зависимости от исходного уровня пролактина.
- Блокаторы стероидогенеза могут быть использованы для коррекции симптомов гиперкортицизма.

Важно помнить, что ни аналоги дофамина, ни блокаторы стероидогенеза не зарегистрированы в Российской Федерации для постоперационного лечения пациентов с АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза.

Критерии эффективности и раннее постоперационное ведение пациента с тиреотропинсекретирующей аденомой гипофиза:

- Четко установленных критериев ремиссии после удаления тиреотропиномы нет.
- Если диагноз был выставлен верно и тиреоидэк-

томия не была проведена, ориентиром будут служить отсутствие клиники тиреотоксикоза, снижение уровня ТТГ, Т4 св., Т3 св., разрешение неврологической симптоматики.

- О высокой вероятности радикальности операции свидетельствует неопределяемый уровень ТТГ через неделю после аденомэктомии, при условии, что тиреостатики и аналоги соматостатина были отменены более чем за 10 дней до операции.
- В то же время и эутиреоз, и отсутствие неврологической симптоматики могут носить только транзиторный характер при неполном удалении опухоли.
- При рецидивировании аденомы необходимо решить вопрос о дальнейшем лечении повторная операция, радиотерапия, медикаментозная коррекция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, отметим, что одной из актуальных проблем нейроэндокринологии в настоящее время является лечение пациентов с аденомами гипофиза. Существующие клинические рекомендации помогают врачу использовать оптимальные методы диагностики и лечения. В то же время только персонифицированный подход, на основании анализа индивидуальных особенностей пациента и результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, может обеспечить максимальную эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Сытый В.П., Гончар А.А., Сытый Ю.В. Аденомы гипофиза: история, распространенность, клиника, диагностика, лечение. Проблемы здоровья и экологии 2010; 3: 41–50. Syty V.P., Gonchar A.A., Syty Yu.V. Pituitary adenomas: history, spread, clinics, diagnostics, treatment. *Problemy zdorov'a i ekologii* 2010; 3: 41–50.
- 2. Жестикова М.Г., Кан Я.А., Шоломов И.И. Современные методы лечения аденом гипофиза. *Capamoвский научно-медицинский журнал* 2011; 7(1): 112–114. Zhestikova M.G., Kan Ya.A., Sholomov I.I.Advanced methods of treatment of hypophysis adenoma. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2011; 7(1): 112–114.
- **3.** Przybylowski C.J., Dallapiazza R.F., Williams B.J., Pomeraniec I.J., Xu Z., Payne S.C., Laws E.R., Jane J.A. Jr. Primary versus revision transsphenoidal resection for nonfunctioning pituitary macroadenomas: matched cohort study. *J Neurosurg* 2016; 76(5): 889–896, https://doi.org/10.3171/2016.3.JNS152735.
- **4.** Бейлерли О.А., Shiguang Z., Гареев И.Ф., Xin С. Диагностика и терапия аденом гипофиза. *Креативная хирургия и онкология* 2019; 9(4): 311–316, https://doi.org/10.24060/2076–3093–2019–9–4–311–316. Beylerli O.A., Shiguang Z., Gareev I.F., Xin C. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Kreativnaa hirurgia i onkologia* 2019; 9(4): 311–316, https://doi.org/10.24060/2076–3093–2019–9–4–311–316.
- **5.** Нурбекова С.Т., Крячкова А.П., Хан Д.В., Умбеталина Н.С., Баешева Т.А. Аденомы гипофиза в практике врача-интерниста.

Медицина и экология 2016; 3: 104-111. Nurbekova S.T., Kryachkova A.P., Khan D.V., Umbetalina N.S., Bayesheva T.A. Pituitary adenoma in practice of internist. Meditsina i ekologiya 2016; 3: 104–111.

- 6. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М; 2014. Russian Association of Endocrinologists. Klinicheskie rekomendatsii po giperprolaktinemii: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika i metody lecheniya [Clinical recommendations for hyperprolactinemia: clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment methods]. Moscow; 2014.
- 7. Hernandez-Ramirez L.C., Korbonits M. Familiar pituitary adenomas. In: Pituitary disorders: diagnosis and management. Laws E.R., Ezzat S., Asa S.L., Rio M.L., Michel L., Knutzen R. (editors). John Wiley Sons; 2013; p. 87–110.
- 8. Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C., Jensen R.T., de Herder W.W., Thakker R.V., Caplin M., Delle Fave G., Kaltsas G.A., Krenning E.P., Moss S.F., Nilsson O., Rindi G., Salazar R., Ruszniewski P., Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; 9(1): 61-72, https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
- 9. Elias W.J., Chadduck J.B., Alden T.D., Laws E.R. Jr. Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery. Neurosurgery 1999; 45(2):
- 10. Российская ассоциация эндокринологов. Инциденталомы гипофиза. Клинические рекомендации. М; 2016. Russian Association of Endocrinologists. Intsidentalomy gipofiza. Klinicheskie rekomendatsii [Incidentalomas of the pituitary gland. Clinical recommendations]. Moscow; 2016.
- 11. Нагаева Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков. Проблемы эндокринологии 2013; 59(6): 27-43. Nagaeva E.V. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). Hypopituitarism in children and adolescents. Problemy endokrinologii 2013; 59(6): 27-43.
- 12. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. Проблемы эндокринологии 2013; 59(6): 4-18. Dedov I.I., Molitvoslovova N.N., Rozhinskaia L.I., Mel'nichenko G.A. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). Acromegaly. Problemy endokrinologii 2013; 59(6): 4-18.
- 13. Cannavo S., Messina E., Albani A., Ferrau F., Barresi V., Priola S., Esposito F., Angileri F. Clinical management of critically ill patients with Cushing's disease due to ACTH-secreting pituitary macroadenomas: effectiveness of presurgical treatment with pasireotide. Endocrine 2016; 52(3): 481-487.
- 14. Pedroncelli A.M. Medical treatment of Cushing's disease: somatostatin analogues and pasireotide. Neuroendocrinology 2010; 92(Suppl 1): 120-124, https://doi.org/10.1159/000314352.

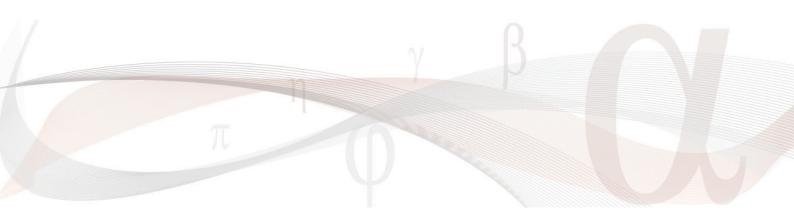
- 15. Katznelson L., Laws E.R. Jr., Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A.; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(11): 3933-3951.
- 16. Российская ассоциация эндокринологов; Ассоциация нейрохирургов России. Болезнь Иценко-Кушинга. Клинические рекомендации. M; 2016. Russian Association of Endocrinologists; Association of Neurosurgeons of Russia. Bolezn' Itsenko-Kushinga. Klinicheskie rekomendatsii [Itsenko-Cushing's disease. Clinical recommendations], Moscow: 2016.
- 17. Gadelha M.R., Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 80(1): 1-12, https://doi.org/10.1111/cen.12345.
- 18. Godbout A., Manavela M., Danilowicz K., Beauregard H., Bruno O.D., Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. Eur J Endocrinol 2010; 163(5): 709-716, https://doi.org/10.1530/EJE-10-0382.
- 19. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению ТТГ-продуцирующих опухолей гипофиза. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2016; 12(4): 39-45, https://doi.org/10.14341/ket2016439-45. Fadeyev V.V. Review of European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumours. Klinicheskaia i eksperimental'naia tireoidologiia 2016; 12(4): 39-45, https://doi.org/10.14341/ket2016439-45.
- 20. Wang F., Catalino M.P., Bi W.L., Dunn I.F., Smith T.R., Guo Y., Hordejuk D., Kaiser U.B., Laws E.R., Min L. Postoperative day 1 morning cortisol value as a biomarker to predict longterm remission of Cushing disease. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106(1): 94-102, https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa773.
- 21. Ironside N., Chatain G., Asuzu D., Benzo S., Lodish M., Sharma S., Nieman L., Stratakis C.A., Lonser R.R., Chittiboina P. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease. Eur J Endocrinol 2018; 178(3): 255-263, https://doi.org/10.1530/EJE-17-0873.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Ю.У. Шарипова, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- Т.С. Йылмаз, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- Ф.В. Валеева, д.м.н., профессор, заведующая кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Шарипова Юлия Урановна, e-mail: juliacha75@yandex.ru

120 M_A № 2 (71) 2022



ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЯТНИСТОЙ ФОРМЫ ФЛЮОРОЗА ЗУБОВ

УДК 616.314-003.663.4-08 3.1.7 — стоматология Поступила 25.04.2022

С.С. Набережнова, Н.В. Тиунова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Представлены алгоритмы минимально-инвазивного лечения пятнистой формы флюороза зубов в зависимости от клинической ситуации. Подробно описаны проведение инфильтрации, сочетанное применение пескоструйной обработки порошком на основе оксида алюминия с размером частиц 27 микрон, инфильтрации и низкомодульного композитного материала, сочетания микроабразии и инфильтрации, сочетания микроабразии, инфильтрации с низкомодульным композитным пломбировочным материалом.

Ключевые слова: флюороз зубов; микроабразия; инфильтрация.

CLINICAL CASE OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF DENTAL FLUOROSIS

S.S. Naberezhnova, N.V. Tiunova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The algorithms for minimally invasive treatment of spotted dental fluorosis depending on the clinical situation are presented in the article. The performance of infiltration, the combined use of sandblasting with a powder based on aluminum oxide with a particle size of 27 microns, infiltration and low-modulus composite material, a combination of microabrasion and infiltration, a combination of microabrasion, infiltration with a low-modulus composite filling material are described in detail.

Key words: dental fluorosis; microabrasion; resin infiltration.

№ 2 (71) 2022 121 Лечение флюороза зубов

Флюороз зубов развивается до их прорезывания при длительном приеме внутрь воды или продуктов с повышенным содержанием соединений фтора. По распространенности и медико-социальной значимости данное заболевание является одной из важных проблем в стоматологии.

Согласно Международной классификации стоматологических болезней на основе МКБ-10, флюорозу соответствует код К00.30 (К00.3 — крапчатые зубы). Существует несколько классификаций флюороза зубов. По классификации, предложенной В.К. Патрикеевым, выделяются штриховая, пятнистая, меловидно-крапчатая, эрозивная, деструктивная формы флюороза.

При планировании лечебно-профилактических мероприятий важно оценить степень поражения коронки зуба.

В лечении флюороза зубов применяется реминерализирующая терапия [1–5]. Ряд авторов [6–11] сообщает об эффективности метода микроабразии при лечении флюороза зубов. При анализе зарубежных литературных источников последних лет мы нашли работы, посвященные изучению клинической эффективности методики инфильтрации при флюорозе зубов [12–16].

Результаты собственных клинических наблюдений 100 больных с пятнистой формой флюороза зубов позволили нам разработать схемы лечения пятнистой формы флюороза, которые определяются клинической ситуацией в полости рта.

При выявлении пятен белого цвета, которые не визуализируются при трансиллюминации (просвечивании светодиодной полимеризационной лампой с небной или язычной поверхности зуба), лечение включает следующие этапы:

- 1. Проведение профессиональной гигиены полости рта либо очищение поверхности обрабатываемых зубов циркулярными щеточками и полировочной пастой без фтора.
- 2. Изоляция рабочего поля с помощью латексного платка или жидкого коффердама.
- 3. Обработка поверхности эмали ICON etch (DMG, Германия) три раза по 3 мин с помощью специальной насадки ICON vestibular (DMG, Германия) с механической активацией этой же насадкой.
- 4. Смывание геля водой в течение 30 с, высушивание поверхности эмали воздушной струей из пустера.
- 5. Нанесение на поверхность эмали ICON dry на 30 с до полного пассивного высушивания поверхности эмали, затем подсушивание слабой воздушной струей.
- 6. Нанесение ICON infiltrant на 3 мин с помощью насадки ICON vestibular, втирающие движения этой же насадкой в течение 3 мин.
- 7. Удаление излишков материала с помощью мягкой воздушной струи, разделение контактных по-

верхностей зубов флоссом, полимеризация светодиодной полимеризационной лампой в течение 40 с.

- 8. Повторное нанесение ICON infiltrant втирающими движениями на 1 мин с помощью новой насадки ICON vestibular, повторное удаление излишков материала и полимеризация в течение 40 с.
 - 9. Полирование поверхности материала.

При выявлении пятен белого цвета, которые визуализируются при трансиллюминации, лечение включает следующие этапы:

- 1. Проведение профессиональной гигиены полости рта либо очищение поверхности обрабатываемых зубов циркулярными щеточками и полировочной пастой без фтора.
- 2. Изоляция рабочего поля с помощью латексного платка или жидкого коффердама.
- 3. Обработка в области пятен порошком на основе оксида алюминия с размером частиц 27 микрон на расстоянии 1 см в течение 3 с пескоструйным аппаратом (Rondoflex, CAVO, Германия).
- 4. Обработка поверхности эмали ICON etch (DMG, Германия) один раз в течение 3 мин с помощью специальной насадки ICON vestibular (DMG, Германия) с механической активацией этой же насадкой.
- 5. Смывание геля водой в течение 30 с, высушивание поверхности эмали воздушной струей из пустера.
- 6. Нанесение на поверхность эмали ICON dry на 30 с до полного пассивного высушивания поверхности эмали, затем подсушивание слабой воздушной струей.
- 7. Нанесение ICON infiltrant на 3 мин с помощью насадки ICON vestibular, втирающие движения этой же насадкой в течение 3 мин.
- 8. Удаление излишков материала с помощью мягкой воздушной струи, разделение контактных поверхностей зубов флоссом, полимеризация светодиодной полимеризационной лампой в течение 40 с.
- 9. Повторное нанесение ICON infiltrant втирающими движениями на 1 мин с помощью новой насадки ICON vestibular, повторное удаление излишков материала и полимеризация 40 с.
- 10. Восстановление утраченного объема тканей низкомодульным композитным материалом. На поверхности ICON infiltrant после полимеризации образуется слой, ингибированный кислородом. На эту область наносим низкомодульный композитный материал Constic (DMG, Германия).
 - 11. Полирование поверхности материала.

При наличии пигментированных коричневых пятен лечение включает следующие этапы:

- 1. Проведение профессиональной гигиены полости рта либо очищение поверхности обрабатываемых зубов циркулярными щеточками и полировочной пастой без фтора.
- 2. Изоляция рабочего поля с помощью латексного платка или жидкого коффердама.

122 Ma № 2 (71) 2022 C.C. Набережнова, Н.В. Тиунова

- 3. Нанесение на пораженную поверхность препарата Opalustre (Ultradent, USA) на 1 мин, после чего проведение активных втирающих движений препарата резиновыми чашечками Opal Cups в участки пигментации и в области пятен на скорости 5000 об/мин. Повторение данной манипуляции до 5 раз с промыванием поверхности эмали водой после каждого втирания и высушивания воздухом.
- 4. Обработка поверхности эмали ICON etch (DMG, Германия) три раза по 3 мин с помощью специальной насадки ICON vestibular (DMG, Германия) с механической активацией этой же насадкой.
- 5. Смывание геля водой в течение 30 с, высушивание поверхности эмали воздушной струей из пустера.
- 6. Нанесение на поверхность эмали ICON dry на 30 с до полного пассивного высушивания поверхности эмапи.

Нанесение ICON dry — «спиртовой тест» — дает возможность провести визуальную оценку последующего эстетического результата лечения.

Если на вестибулярной поверхности зуба после воздействия на нее Icon-Dry пятно не визуализируется — положительный «спиртовой тест», то дальнейшее лечение включает следующие этапы:

- 1. Нанесение ICON infiltrant на 3 мин с помощью новой насадки ICON vestibular, втирающие движения этой же насадкой в течение 3 мин.
- 2. Удаление излишков материала с помощью мягкой воздушной струи, разделение контактных поверхностей зубов флоссом, полимеризация светодиодной полимеризационной лампой в течение 40 с.
- 3. Повторное нанесение ICON infiltrant втирающими движениями на 1 мин с помощью новой насадки ICON vestibular, повторное удаление излишков материала и полимеризация 40 с.
 - 4. Полирование поверхности материала.

Если на вестибулярной поверхности зуба после воздействия на нее Icon-Dry пятно визуализируется — отрицательный «спиртовой тест», то дальнейшее лечение включает следующие этапы:

- 1. Обработка в области пятен порошком на основе оксида алюминия с размером частиц 27 микрон на расстоянии 1 см в течение 3 с пескоструйным аппаратом (Rondoflex, CAVO, Германия).
- 2. Обработка поверхности эмали ICON etch (DMG, Германия) один раз в течение 3 мин с помощью специальной насадки ICON vestibular (DMG, Германия) с механической активацией этой же насадкой.
- 3. Смывание геля водой в течение 30 с, высушивание поверхности эмали воздушной струей из пустера.
- 4. Нанесение на поверхность эмали ICON dry на 30 с до полного пассивного высушивания поверхности эмали, затем подсушивание слабой воздушной струей.
 - 5. Нанесение ICON infiltrant на 3 мин с помощью на-

- садки ICON vestibular, втирающие движения этой же насадкой в течение 3 мин.
- 6. Удаление излишков материала с помощью мягкой воздушной струи, разделение контактных поверхностей зубов флоссом, полимеризация светодиодной полимеризационной лампой в течение 40 с.
- 7. Повторное нанесение ICON infiltrant втирающими движениями на 1 мин с помощью новой насадки ICON vestibular, повторное удаление излишков материала и полимеризация 40 с.
- 8. Восстановление утраченного объема тканей низкомодульным композитным материалом Constic (DMG, Германия).
 - 9. Полирование поверхности материала.

После лечения рекомендуем изготовление индивидуальных силиконовых капп для реминерализирующей терапии и проведение курса аппликаций гелей (R.O.C.S. medical minerals, Biorepair, Psesident Profi Rem minerals) два раза в день на 30 мин в течение 1 мес.

Таким образом, представленные выше схемы минимально-инвазивного лечения пятнистой формы флюороза зубов основаны на максимальном сохранении твердых тканей зуба и достижении хорошего эстетического результата в короткие сроки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Гадаева М.В. Клинико-экспериментальное обоснование использования медикаментозных схем лечения флюороза зубов. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2015; 220 с. Gadaeva M.V. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya medikamentoznykh skhem lecheniya flyuoroza zubov. Dis. ... kand. med. nauk [Clinical and experimental substantiation of the use of drug regimens for the treatment of dental fluorosis. PhD Thesis]. Nizhniy Novgorod; 2015; 220 p.
- **2.** Леус П.А. Профилактика кариеса зубов в эндемических районах флюороза. *Профилактика today* 2015; 19: 10–13. Leus P.A. Prevention of dental caries in endemic areas of fluorosis. *Profilaktika today* 2015; 19: 10–13.
- **3.** Каськова Л.Ф., Янко Н.В. Современные методы лечения флюороза зубов у детей. *Современная стоматология* 2014; 5: 42. Kaskova L., Yanko N. Modern methods of dental fluorosis treatment in children. *Sovremennaya stomatologiya* 2014; 5: 42.
- **4.** Макеева И.М., Волков А.Г., Мусиев А.А. Эндемический флюороз зубов причины, профилактика и лечение. *Российский стоматологический журнал* 2017; 21(6): 340–344. Makeeva I.M., Volkov A.G., Musiev A.A. Endemic fluorosis of the teeth causes, prevention and treatment. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal* 2017; 21(6): 340–344.
- **5.** Самаркина А.Н. Медико-социальные аспекты лечения и профилактики флюороза зубов у детей, проживающих в эндемическом очаге. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь; 2017; 23 с. Samarkina A.N. Mediko-sotsial'nye aspekty lecheniya i profilaktiki flyuoroza zubov u detey, prozhivayushchikh v endemicheskom ochage. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Medical and social aspects of treatment and prevention of dental fluorosis in children living in an endemic focus. PhD Thesis]. Tver; 2017; 23 p.

Лечение флюороза зубов **Мд** № 2 (71) 2022 **123**

- **6.** Акулович А.В., Ялышев Р.К. Возможности микроабразии эмали в сочетании с реминерализующей терапией при лечении флюороза. Эстетическая стоматология 2015; 3–4: 56–59. Akulovich A.V., Yalyshev R.K. Possibilities of enamel microabrasion in combination with remineralizing therapy in the treatment of fluorosis. Esteticheskaya stomatologiya 2015; 3–4: 56–59.
- **7.** Крихели Н.И., Юхананова Б.В. Опыт применения метода микроабразии для лечения флюороза зубов. *Российская стоматология* 2016; 9(3): 14–16. Krikheli N.I., Yukhananova B.V. The experience with the application of the microabrasion technique for the treatment of dental fluorosis. *Rossiiskaya stomatologiya* 2016; 9(3): 14–16.
- **8.** Nevárez-Rascón M., Molina-Frechero N., Adame E., Almeida E., Soto-Barreras U., Gaona E., Nevárez-Rascón A. Effectiveness of a microabrasion technique using 16% HCL with manual application on fluorotic teeth: a series of studies. *World J Clin Cases* 2020; 8(4): 743–756, https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i4.743.
- **9.** Azzahim L., Bassim N., Abdallaoui F. Role of enamel microabrasion associated with external bleaching in the management of patients with dental fluorosis. *Pan Afr Med J* 2019; 34: 72, https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.72.20401.
- **10.** Deshpande A.N., Joshi N.H., Pradhan N.R., Raol R.Y. Microabrasion-remineralization: an innovative approach for dental fluorosis. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2017; 35(4): 384–387, https://doi.org/10.4103/JISPPD. JISPPD 216 16.
- **11.** Pini N.I.P., Lima D.A.N.L., Sundfeld R.H., Ambrosano G.M.B., Aguiar F.H.B., Lovadino J.R. Tooth enamel properties and morphology after microabrasion: an in situ study. *J Investig Clin Dent* 2017; 8(2): e12212, https://doi.org/10.1111/jicd.12212.
 - 12. Brignardello-Petersen R. At-home dental bleaching and resin

- infiltration seem to provide important benefits for young patients with dental fluorosis. *J Am Dent Assoc* 2020; 151(6): e50, https://doi.org/10.1016/j.adaj.2020.01.010.
- **13.** Garg S. A., Chavda S. M. Color masking white fluorotic spots by resin infiltration and its quantitation by computerized photographic analysis: a 12-month follow-up study. *Oper Dent* 2020; 45(1): 1–9, https://doi.org/10.2341/17–260-T.
- **14.** Gencer M.D.G., Kirzioglu Z. A comparison of the effectiveness of resin infiltration and microabrasion treatments applied to developmental enamel defects in color masking. *Dent Mater J* 2019; 38(2): 295–302, https://doi.org/10.4012/dmj.2018–074.
- **15.** Di Giovanni T., Eliades T., Papageorgiou S.N. Interventions for dental fluorosis: a systematic review. *J Esthet Restor Dent* 2018; 30(6): 502–508, https://doi.org/10.1111/jerd.12408.
- **16.** Attal J.P., Atlan A., Denis M., Vennat E., Tirlet G. White spots on enamel: treatment protocol by superficial or deep infiltration (part 2). *Int Orthod* 2014; 12(1): 1–31, https://doi.org/10.1016/j.ortho.2013.12.011.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **С.С. Набережнова,** врач-стоматолог терапевт, заочный аспирант кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Н.В. Тиунова**, д.м.н., доцент кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Тиунова Наталья Викторовна, e-mail: natali5_@list.ru

124 № № 2 (71) 2022 С.С. Набережнова, Н.В. Тиунова

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

ПАМЯТИ БОРИСА НИКОЛАЕВИЧА АНФИМОВА

Поступила 15.03.2022

И.Г. Стельникова, Е.А. Чижова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

5 апреля 2022 г. на кафедре нормальной анатомии Приволжского исследовательского медицинского университета отметили юбилейную дату — 120-летие со дня рождения Бориса Николаевича Анфимова (1902–1995), заведующего кафедрой (1956–1963), кандидата медицинских наук, доцента, участника Великой Отечественной войны.

Борис Николаевич Анфимов родился 23 марта (по новому стилю — 5 апреля) 1902 г. в селе Васильевском Макарьевского уезда Нижегородской губернии. Его дед и отец были священниками. Среди родственников по отцовской линии — физик-теоретик, академик АН СССР, трижды Герой Социалистического Труда Андрей Дмитриевич Сахаров.

О детстве и юности Бориса Анфимова известно немногое. С 1912 г. он учился вместе с двумя родными братьями Аполлоном и Виктором в Арзамасском реальном училище.

В 1919 г. после окончания училища Борис Анфимов добровольцем вступил в Красную армию. Служил в составе 160-го отдельного стрелкового батальона 18-й отдельной стрелковой бригады. После демобилизации в 1920 г., согласно приказу Реввоенсовета, Борис Анфимов поступил на биологический факультет Нижегородского государственного университета. Окончил три курса. Продолжил учебу Борис Николаевич в Кубанском государственном медицинском институте.

В 1929 г. после окончания вуза он начал трудовую деятельность в качестве врача в практическом здравоохранении в Белгородском округе и г. Геленджике Краснодарского края.

В октябре 1930-го Б.Н. Анфимов по конкурсу был избран ассистентом кафедры анатомии Молотовского (Пермского) государственного медицинского ин-

ститута — там одновременно совмещал работу анатома с обязанностями старшего хирурга центральной городской поликлиники.

В 1932 г. он работает в Житомирском медицинском институте на кафедре анатомии, где был утвержден в ученом звании доцента. Из автобиографии Б. Н. Анфимова: «...За организацию кафедры и подготовку кадров был неоднократно премирован и получил благодарность в приказе. Одновременно с работой на кафедре работал хирургом в клинической больнице...» В 1934 г. институт был закрыт, и Борис



Памяти Бориса Николаевича Анфимова № 2 (71) 2022 125

Николаевич получил приглашение на должность старшего ассистента кафедры нормальной анатомии человека Горьковского медицинского института.

Здесь круг его научных интересов включал изучение закономерностей строения органного кровеносного русла. В 1941 г. под руководством заведующего кафедрой профессора Дмитрия Аркадьевича Жданова Б.Н. Анфимов подготовил и успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «К анатомии глазничной артерии человека».

Но научно-исследовательскую и учебную работу прервала Великая Отечественная война. Приказом № 97 от 27 июня 1941 г. за подписью директора ГМИ им. С.М. Кирова профессора К.Г. Никулина ассистент Б.Н. Анфимов был переведен хирургом на факультетскую хирургическую клинику профессора Е.Л. Березова. А в сентябре 1941 г. мобилизован Куйбышевским РВК г. Горького в ряды Красной армии.

Из воспоминаний Б.Н. Анфимова: «...Прежде чем прибыть на фронт, мне пришлось быть в должности заместителя начальника госпиталя, а затем начальником сортировочного госпиталя в Горьком. Этот короткий период для меня явился школой накопления опыта. Жизнь свела меня на фронте со многими учеными, у многих я учился... Именно благодаря им, а также участию в армейских, фронтовых научных конференциях мой опыт расширился, стал более богатым... Мне не забыть встречи с выдающимся хирургом и основоположником нейрохирургии, главным хирургом Советской армии, академиком Николаем Ниловичем Бурденко, заставившим меня по-новому подойти к вопросам взаимосвязи клинической и теоретической медицины. Именно Н.Н. Бурденко, еще в Тамбове, на фронтовой конференции дал мне совет преподавать в период между боевыми операциями анатомию центральной и периферической нервной системы в неврологических группах ОРМУ (отдельной роты медицинского усиления — Авт.) и требовать знаний от слушателей. Неизгладимые впечатления оставили встречи на конференциях с видными советскими учеными, профессорами В.Н. Шамовым, А.М. Геселевичем, А.А. Вишневским, М.Н. Ахутиным, С.С. Юдиным, В.В. Гориневской...»

В период с 1942 по 1945 г. Б.Н. Анфимов был в действующей армии, руководил работой ряда госпиталей Степного и IV Украинского фронтов, участвовал в Воронежской операции, боях на Курской дуге, в битвах за Днепр, Киев, Житомир и др.

В тяжелые дни боевых операций, когда нагрузка на врачей достигала предельных цифр, Борис Николаевич по несколько суток подряд, забывая об отдыхе и здоровье, самоотверженно оказывал хирургическую помощь раненым бойцам и офицерам. И все же, несмотря на огромную занятость, он находил время для написания научных работ, посвященных вопро-

сам перевязки сосудов при огнестрельных ранениях и травмах конечностей.

За самоотверженный труд по спасению раненых на фронте Б.Н. Анфимов был награжден орденами Отечественной войны I степени, Красного Знамени, Красной Звезды и медалями.

В 1945 г. майор медицинской службы Б.Н. Анфимов был членом комиссии по расследованию фашистских зверств в концлагере Освенцим. Из воспоминаний Бориса Николаевича: «...Все пространство концлагеря переполнено людским страданием. Вокруг Освенцима, а особенно в его филиале Биркенау, воздух пропах запахом человеческого пепла... На территории Освенцима мы без ужаса не могли смотреть на черную стенку — место ежедневных расстрелов узников лагеря, передвижную виселицу-автомат, метровую камеру-каземат, наполненную водой, где люди в мучениях умирали стоя...»

После окончания войны Б.Н. Анфимов возвратился на кафедру нормальной анатомии ГМИ им. С.М. Кирова, где вскоре был утвержден в ученом звании доцента (1945).

1 августа 1952 г. в Благовещенске был организован медицинский институт, директором молодого вуза был назначен кандидат медицинских наук Б.Н. Анфимов.

Он активно включился в новую деятельность. Им была проделана большая работа по организации различных подразделений института, по обеспечению функционирования кафедр, оснащению их оборудованием, соответствующей учебной литературой, наглядными пособиями и т.п. Профессорскопреподавательский состав пополнялся по мере создания материальной базы института.

Директора Б.Н. Анфимова часто можно было видеть в студенческом коллективе, он посещал кафедры, постоянно интересовался нуждами и заботами преподавателей и сотрудников института. Б.Н. Анфимов стал основателем кафедры анатомии человека, которую и возглавил по совместительству. 18 февраля 1953 г. на кафедре состоялось первое заседание студенческого научного кружка. Это был первый кружок в институте.

В феврале 1954 г. Борис Николаевич был переведен на должность директора Гродненского государственного медицинского института. В 1956 г. он вновь работает в Горьковском медицинском институте им. С.М. Кирова на кафедре нормальной анатомии, исполняя обязанности заведующего кафедрой.

Коллектив кафедры под его руководством сконцентрировал свое внимание на экспериментальных морфологических исследованиях по изучению коллатерального кровообращения при нарушении функции и перевязке основных артериальных магистралей, по созданию искусственного боталлова

126 № № 2 (71) 2022

протока и т.д. В дальнейшем на кафедре изучались эластодинамические свойства артериальных стволов, кожных покровов и других элементов тела. Перу доцента Б.Н. Анфимова принадлежит около 30 научных публикаций, посвященных индивидуальным особенностям строения сердечнососудистой и лимфатической систем. Под его руководством были успешно защищены 4 кандидатские диссертации.

Борис Николаевич пользовался уважением среди коллег и студентов. Трудолюбивый, настойчивый, ответственный, дисциплинированный и отзывчивый — таким был Борис Николаевич Анфимов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бердяева И.А., Войт Л.Н. Первые руководители Благовещенского государственного медицинского института — участники Великой Отечественной войны. В сб.: Они прошли дорогами войны. Материалы Всероссийской научной конференции по истории медицины, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. (21 апреля 2015 г.). Сост. Тарасова И.С., Ванин Е.Ю., Зарков С.И. Под ред. Телешевой Л.Ф., Тюкова Ю.А. Челябинск: Южно-Уральский государственный медицинский университет; 2015; с. 14–15.

- **2.** Доровских В.А., Воронин Н.И., Родионов А.А. *От института до академии: история становления и развития Амурской государственной медицинской академии. Благовещенск*; 2002; 271 с.
- **3.** Садовников В.Н. Борис Николаевич Анфимов (к 100-летию со дня рождения). Нижегородский медицинский журнал 2002; 4: 115–116.
- **4.** 90 лет. Нижегородская государственная медицинская академия. Под общ. ред. проф. В.В. Шкарина. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2010; 311 с.
- **5.** 90 лет НижГМА. Нижегородские научные медицинские школы: история и современность. Под общ. ред. проф. В.В. Шкарина. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2012; 326 с.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **И.Г. Стельникова,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Е.А. Чижова,** зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova_e@pimunn.net

Памяти Бориса Николаевича Анфимова № 2 (71) 2022 127

