



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ 2021 | №21-2

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

OUTPATIENT CLINIC НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Наталия Марченко

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Балицкая,
Сергей Палилов, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 30 декабря 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2021

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинко-экспериментальным ис-
следованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических
случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Феде-
рации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами.
Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специали-
стами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и
Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию
на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются
в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на
сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся
на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2021
№2	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	28.02.2021
№3	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2021
№4	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2021
№5	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2021
№6	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2021
№7	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	31.05.2021
№8	Дерматология/косметология <i>Гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	30.06.2021
№9	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2021
№10	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2021
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2021
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2021
№13	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2021
№14	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	30.09.2021
№15	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич</i>	30.09.2021
№16	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.10.2021
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2021
№18	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	30.11.2021
№19	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.11.2021
№20	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2021
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2021



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Nataliya Marchenko

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Balitskaya, Sergey Palilov,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office. Reproduction of materials is allowed
under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontgrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on December 30, 2021.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine. The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2021
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2021
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2021
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.04.2021
№8	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.05.2021
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2021
№11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2021
№12	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2021
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2021
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2021
№16	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2021
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.11.2021
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2021
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2021
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2021

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белюсова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гнусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российской общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Таранушкова Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

**Editor in Chief of the Journal:**

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhit'ar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandeplass, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

A.A. Vigel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

S.F. Gnusayev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Kotorkin, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhivskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

VI. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Кардиология

- Полозова Э.И., Скворцов В.В., Сеськина А.А., Мионов А.А.,
Старова А.Р., Бангаров Р.Ю.
Коморбидный больной с артериальной гипертензией:
сложности диагностики и лечения 7
- Сименюра С.С., Сизова Ж.М.
Роль немедикаментозных методов повышения
приверженности к лечению больных артериальной
гипертензией в условиях поликлиники 16

Психиатрия

- Костюк Г.П., Черепашин Д.И., Аронов П.В., Бельская Г.Н.,
Никифоров И.А.
Интеллектуальное снижение у больных шизофренией
с коморбидным сахарным диабетом II типа
и алкоголизмом 26

Оториноларингология

- Анготоева И.Б., Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Щепкина Е.В.,
Магомедова М.М.
Эффективность лечения ларингофарингеального
рефлюкса ингибиторами протонной помпы
в зависимости от полиморфизма CYP2C19 35
- Дайхес Н.А., Владимиров Т.Ю., Булгакова С.В.,
Мартынова А.Б.
Сравнительная оценка эффективности протоколов
оценки слуха в выявлении ХСНТ у лиц пожилого
и старческого возраста 44
- Чернушевич И.И., Науменко А.Н., Воронов А.В.,
Голубев А.Ю., Козырева Е.Е.
Применение интраназальных глюкокортикостероидов
у пациентов с хроническим риносинуситом
в предоперационном периоде 51

Гинекологическая эндокринология

- Уварова Е.В., Хашченко Е.П., Кюрдзиди С.О.
Эффективное лечение разных форм синдрома
поликистозных яичников у девочек-подростков 56

Хирургия

- Хоробрых Т.В., Воеводина А.А., Ефремов Д.А.,
Короткий В.И., Хусаинова Н.Р., Элифханова Х.У.,
Малюгина А.Я., Мартынов И.А.
Коррекция гастрокардиального синдрома у больных
с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы
в ходе антирефлюксных операций 62

Онкология

- Нековаль В.М., Ефетов С.К., Царьков П.В.
Гериатрический подход в лечении пациентов
старческого возраста с колоректальным раком 72

Дерматология

- Мезенцев А.В., Карапетян М.М., Соболев В.В., Жукова О.В.,
Корсунская И.М.
Выбор биомаркеров для исследований келоидной
ткани после лазерной терапии 80

- Мамонтова А.Г., Усольцева Е.Н., Пискалова Т.П.,
Лепихина Е.М., Никушкина К.В.
Триггеры и маркеры старения кожного покрова
женщин с климактерическим синдромом 86
- Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Свечникова Е.В.,
Сундуков А.В.
Клинико-иммунологические особенности вульгарного
псориаза у ВИЧ-инфицированных больных 94

Ревматология

- Кривова А.В., Захаров В.П., Шаров А.Н.
Роль золедроновой кислоты в лечении остеопороза
и профилактике переломов 102

Офтальмология

- Крахмалева Д.А., Сурнина З.В., Маложен С.А., Гамидов А.А.
Гистоморфологическая картина рогаговицы
по данным лазерной конфокальной микроскопии
при кератопластике 110

Стоматология

- Чапанова Э.М., Иконникова М.А., Иконников Г.Г.,
Ермольев С.Н., Янушевич О.О., Мержоев И.О.,
Хитров А.Н., Грызунова Г.К., Черешнева Е.В.,
Ферзаули А.Н., Гатагажева З.М., Тачиева Б.И.
Оценка состояния ВНЧС методами двухмерного
ультразвукового сканирования и доплерографии
у пациентов с хроническими воспалительными
заболеваниями пародонта 118

Акушерство

- Чегус Л.А., Соловьева А.В., Соловьев В.Г.
Беременность и роды у женщин из числа коренных
малочисленных народов Севера в условиях
урбанизации 124
- Ковалева И.В., Баклейчева М.О., Беспалова О.Н.
Оценка влияния уровня витамина D на течение
беременности I триместра 131

Нефрология

- Стуров Н.В., Попов С.В., Шмельков И.Ю.
Грибковая инфекция мочевых путей в амбулаторной
практике: подходы к диагностике и лечению 138

Исследование

- Литвинов И.И., Лоховинин И.В., Савгачев В.В.
Каудальные эпидуральные блокады при хронических
болях нижней части спины в трудоспособном возрасте 143
- Курицына Н.В., Цой У.А., Чербило В.Ю., Пальцев А.А.,
Циберкин А.А., Гринев Е.Н.
Прогнозирование результатов трансфеноидальной
эндоскопической аденомэктомии у пациентов
с болезнью Иценко – Кушинга 152

Content

Cardiology

Polozova E.I., Skvortsov V.V., Seskina A.A., Mironov A.A., Starova A.R., Bangarov R.Yu.
 Comorbid patient with arterial hypertension: difficulties in diagnosis and treatment 7

Simenyura S.S., Sizova Zh.M.
 The role of non-drug methods of increasing adherence to the treatment of patients with arterial hypertension in a polyclinic 16

Psychiatry

Kostyuk G.P., Cherepakhin D.I., Aronov P.V., Belskaya G.N., Nikiforov I.A.
 Intellectual decline in patients with schizophrenia with comorbid type II diabetes mellitus and alcoholism 26

Otorhinolaryngology

Angotoeva I.B., Denisenko N.P., Sychev D.A., Schepkina E.V., Magomedova M.M.
 Efficiency of treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors depending on the CYP2C19 polymorphism 35

Daikhes N.A., Vladimirova T.Yu., Bulgakova S.V., Martynova A.B.
 Comparative assessment of the effectiveness of hearing assessment protocols in identifying SNHL in elderly and senile people 44

Chernushevich I.I., Naumenko A.N., Voronov A.V., Golubev A.Yu., Kozyreva E.E.
 The use of intranasal glucocorticosteroids in patients with chronic rhinosinusitis in the preoperative period 51

Gynecological endocrinology

Uvarova E.V., Khashchenko E.P., Kyurdzidi S.O.
 Effective treatment of different types of polycystic ovary syndrome in adolescent girls 56

Surgery

Khorobrykh T.V., Voevodina A.A., Efremov D.A., Korotkiy V.I., Khusainova N.R., Elifkhanova Kh.U., Malyugina A.Ya., Martynov I.A.
 Correction of gastrocardial syndrome in patients with hernias of the esophageal orifice of the diaphragm during antireflux operations 62

Oncology

Nekoval V.M., Efetov S.K., Tsarkov P.V.
 Geriatric approach to the treatment of senile patients with colorectal cancer 72

Dermatology

Mezentsev A.V., Karapetyan M.M., Sobolev V.V., Zhukova O.V., Korsunskaya I.M.
 Evaluation of biomarkers in the studies of keloid tissue after laser therapy 80

Mamontova A.G., Usoltseva E.N., Pisklakova T.P., Lepikhina E.M., Nikushkina K.V.
 Triggers and markers of skin aging in women with menopausal syndrome 86

Evdokimov E.Yu., Ponezhova Zh.B., Svechnikova E.V., Sundukov A.V.
 Clinical and immunological features of psoriasis vulgaris in HIV-infected patients 94

Rheumatology

Krivova A.V., Zakharov V.P., Sharov A.N.
 Role of zoledronic acid in treatment of osteoporosis and prevention of fractures 102

Ophthalmology

Krakhmaleva D.A., Surnina Z.V., Malojen S.A., Gamidov A.A.
 Histomorphological view of the cornea investigated by laser confocal microscopy in keratoplasty 110

Dentistry

Chapanova E.M., Ikonnikova M.A., Ikonnikov G.G., Ermoliev S.N., Yanushevich O.O., Merzhoev I.O., Khitrov A.N., Gryzunova G.K., Cheresheva Ye.V., Ferzauli A.N., Gatagazheva Z.M., Tachieva B.I.
 Assessment of the temporomandibular joint condition using two-dimensional ultrasound scanning and Doppler ultrasonography methods in patients with chronic inflammatory periodontal diseases 118

Obstetrics

Chegus L.A., Solovyeva A.V., Solovov V.G.
 Pregnancy and childbirth in women from among the indigenous minorities of the North in the context of urbanization 124

Kovaleva I.V., Bakleicheva M.O., Bespalova O.N.
 Assessment of the vitamin D levels effect on the course of the first trimester of pregnancy 131

Nephrology

Sturov N.V., Popov S.V., Shmelkov I.Yu.
 Fungal urinary tract infection in outpatient practice: approaches to diagnosis and treatment 138

Research

Litvinov I.I., Lokhovinin I.V., Savgachev V.V.
 Caudal epidural blockades for chronic pain in the lower back in working age 143

Kuritsyna N.V., Tsouy A.A., Cherebillo V.Yu., Paltsev A.A., Tsiberkin A.I., Grineva E.N.
 Prediction of the transsphenoidal endoscopic adenomectomy results in patients with Cushing's disease 152

Коморбидный больной с артериальной гипертензией: сложности диагностики и лечения

Э.И. Полозова¹, В.В. Скворцов^{2✉}, vskvortsov1@ya.ru, А.А. Сеськина¹, А.А. Миронов², А.Р. Старова², Р.Ю. Бангаров³

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, Большевикская ул., д. 68

² Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

³ Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова; 123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1

Резюме

В условиях старения населения одной из самых актуальных проблем становится проблема коморбидности. За последние годы возросло число исследований, посвященных особенностям диагностики и лечения сочетанной патологии, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Несмотря на это, в настоящее время в терапевтической практике отсутствуют четкие рекомендации по ведению коморбидных больных.

Статья посвящена описанию и обсуждению клинического случая коморбидного пациента с артериальной гипертензией. Приведены этапы выполнения диагностического поиска с верификацией клинического диагноза с последующей разработкой фармакотерапии. На основании представленных данных показано, что обострение одного из хронических заболеваний общего коморбидного фона пациента может существенно увеличить степень тяжести общей патологии, что, в свою очередь, будет определять прогноз и повлиять на тактику лечения. Сложность данного клинического случая состоит в наличии у пациента хронической почечной недостаточности единственной почки. Анализируя данный клинический случай, важно также отметить трудности, связанные с выбором лекарственной терапии, т. к. подобная ситуация обуславливает значительные ограничения в применении многих препаратов. С аналогичными трудностями ежедневно встречается любой клиницист, независимо от клинического опыта и осведомленности в области медицинской науки. Только многоуровневый подход позволит организовать комплексную медицинскую и социальную помощь больным с хроническими заболеваниями в условиях коморбидности, обеспечить наблюдение не только в период обострения, но и в период ремиссии, будет способствовать профилактике обострений и осложнений, что, соответственно, улучшит прогноз и качество жизни.

Ключевые слова: коморбидность, артериальная гипертензия, клинический случай, диагностика, лечение

Для цитирования: Полозова Э.И., Скворцов В.В., Сеськина А.А., Миронов А.А., Старова А.Р., Бангаров Р.Ю. Коморбидный больной с артериальной гипертензией: сложности диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2021;(21-2):7–15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-7-15>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbid patient with arterial hypertension: difficulties in diagnosis and treatment

Ella I. Polozova¹, Vsevolod V. Skvortsov^{2✉}, vskvortsov1@ya.ru, Anastasiya A. Seskina¹, Aleksandr A. Mironov², Aleksandra R. Starova², Rizvan Yu. Bangarov³

¹ National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshhevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia

² Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

³ Academician Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs; 1, Shchukinskaya St., Moscow, 123182, Russia

Abstract

The problem of comorbidity becomes especially relevant in the conditions of demographic aging of the population. In recent years the number of studies devoted to diagnostic and treatment features of comorbidities, especially in elderly and senile patients, has increased. In spite of this fact, until now there are no clear recommendations for the management of comorbidities in the therapeutic practice.

The article is devoted to the presentation and discussion of a clinical case of a comorbid patient with arterial hypertension. The stages of the performed diagnostic search with verification of the clinical diagnosis and the tactics of the prescribed pharmacotherapy are presented. On the basis of the presented data it is shown that exacerbation of one of the chronic diseases of the patient's general comorbid background may significantly increase the severity of the general pathology and in its turn will determine the prognosis and influence the treatment tactics. The complexity of this case is that the patient has chronic single kidney disease in the stage of chronic renal failure. In analysing this case, it is also important to note the difficulties in the choice of drug therapy, as this situation poses significant limitations in the use of many drugs. This is a challenge that every clinician

faces on a daily basis, regardless of clinical experience and medical knowledge. Only a multilevel approach will enable comprehensive medical and social care to be organised for patients with co-morbidities with chronic diseases, provide follow-up not only during exacerbations but also during remissions, contribute to the prevention of exacerbations and complications, which will consequently improve prognosis and quality of life.

Keywords: comorbidity, arterial hypertension, clinical case, diagnosis, treatment

For citation: Polozova E.I., Skvortsov V.V., Seskina A.A., Mironov A.A., Starova A.R., Bangarov R.Yu. Comorbid patient with arterial hypertension: difficulties in diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-7-15>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современный этап развития медицины характеризуется переходом от эпохи «одной хронической болезни» к эпохе «полиморбидной медицины» [1–4]. Полиморбидность, которая представляет собой комбинацию нескольких заболеваний у одного пациента, несомненно, является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [2–4]. Наиболее ярко эта проблема представлена в отношении т. н. «болезней цивилизации», среди которых лидирующие позиции занимают артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2-го типа (СД) и ожирение. Общие патогенетические связи, присущие этим нозологиям, часто определяют комбинацию этих заболеваний у пациента [3, 5–9].

Широкая распространенность артериальной гипертонии (АГ) во всем мире, доказанная значимость данной патологии в повышении риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, определяют важность всестороннего изучения аспектов диагностики и лечения больных, особенно в условиях коморбидности [10–12]. Артериальная гипертония в подавляющем большинстве случаев выступает в роли одного из важнейших компонентов коморбидного статуса пациентов [8, 9, 13–17].

Исходя из опыта клинической практики, коморбидность представляет собой не простую механическую совокупность нескольких нозологий, а определенное взаимодействие заболеваний, итогом которого становится, безусловно, новое патоморфологическое состояние, которое должно расцениваться как новая болезнь, имеющая принципиально индивидуальные клинические проявления и требующая строго персонифицированной терапии [10–16, 18, 19].

Еще одним важным аспектом рассматриваемой проблемы выступает сложность подбора лекарственной терапии для коморбидного пациента, т. к. возникает необходимость применения лекарственных средств нескольких фармакологических групп [14, 18, 20, 21]. Существенную проблему представляет также совместимость, взаимовлияние препаратов и ограничение их применения в условиях коморбидного сочетания болезней. Полиморбидность затрагивает еще одну сложную проблему – проблему полипрагмазии [15, 20–24]. В этой

связи в медицине назрел вопрос всесторонней оценки коморбидных больных, имеющих одновременно несколько патологий, что определяет актуальность клинических разборов в рамках сочетанного течения заболеваний [15–17, 23–25].

Цель работы – представить и проанализировать клинический случай коморбидного больного с артериальной гипертонией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент В., 83 года, поступил в терапевтическое отделение ГБУЗ «Республиканская клиническая больница №5» г. Саранска 18 января 2019 г. с жалобами на интенсивные головные боли, головокружение, «шум» в голове, повышение артериального давления (АД) до высоких цифр на фоне регулярного приема гипотензивных препаратов, периодические боли в области сердца давящего, сжимающего характера во время умеренной физической нагрузки (ходьба по ровной местности на расстояние до 50 м), боли без иррадиации, купируемые приемом нитратов, одышку при ходьбе в обычном темпе, приступы частого сердцебиения, перебои в работе сердца, слабость, снижение памяти и настроения.

Из анамнеза заболевания известно, что самочувствие больного ухудшалось в течение недели, что проявлялось в виде нестабильности цифр артериального давления на фоне регулярного приема гипотензивных препаратов (физотенз – 200 мкг 1 раз в сутки, Тромбо Асс – 100 мг 1 раз в сутки, метопролол – 50 мг 2 раза в сутки). Гипертонической болезнью страдает около 8 лет (максимальные цифры систолического АД (САД) – 230 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 110 мм рт. ст., адаптирован к АД на уровне 130–140/80 мм рт. ст.). Диагноз – ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, III функциональный класс (ФК) выставлен около 10 лет назад.

Пациент имеет следующие сопутствующие заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ст. ремиссии; хронический обструктивный бронхит, ст. ремиссии; базалиома кожи кончика носа, состояние после лучевой терапии, 3-я клиническая группа. Среди перенесенных оперативных вмешательств отмечает удаление левой почки по поводу кисты (1995 г.), аппендэктомия (1953 г.), пулевое ранение левого легкого (1956 г.),

ушивание язвенного дефекта двенадцатиперстной кишки (1995 г.). Факторы риска: курит до 20 сигарет в сутки, стаж курения составляет более 50 лет (индекс курильщика >10, 20 сигарет * 50 лет : 20 = 50).

Объективно состояние при поступлении расценено как среднетяжелое. Сознание ясное. Нормостеническое телосложение. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Кожные покровы умеренной влажности, физиологической окраски. Папиллома кожи верхнего века справа. Определяется пастозность голеней, стоп. Варикозное расширение вен нижних конечностей (II ст.). Температура тела – 36,5°C. Грудная клетка симметричная. Перкуторный звук в легких ясный легочный. Дыхание в легких везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в мин. Границы относительной сердечной тупости: правая – по правому краю грудины, верхняя – на уровне 3-го ребра, левая – по левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены. Ритм сердца правильный, прерывается единичными экстрасистолами, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 87 ударов в минуту. САД – 185 мм рт. ст., ДАД – 100 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный. Послеоперационные швы на передней боковой поверхности слева в области брюшной стенки. Печень у края правой реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Стул со склонностью к запорам, диурез не нарушен.

Результаты общеклинических лабораторных методов исследования представлены в *табл. 1–4*. Результаты анализа мочи по Нечипоренко от 22.01.2019 г.: лейкоциты – 1980 в см³, эритроциты – 550 в см³.

Анализируя данные клинического анализа крови и мочи, а также биохимического анализа крови при поступлении, отмечено наличие эозинофилии в общем анализе крови, следов белка – в общем анализе мочи, повышение уровня креатинина, мочевины, СРБ, серомукоида и снижение показателя скорости клубочковой фильтрации (*табл. 1–4*).

По данным электрокардиографического исследования (ЭКГ) при поступлении регистрировался синусовый ритм с ЧСС 87 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Выявлены признаки гипертрофии левого желудочка, нарушения в миокарде дистрофического характера.

Методом эхокардиографии выявлено расширение восходящего отдела аорты, дилатация левого предсердия, умеренное уплотнение стенок аорты, аортального кольца, створок митрального клапана с митральной регургитацией 1-й ст., трикуспидальной регургитацией 0–1-й ст., аортальной регургитацией 1–2-й ст. Определяется незначительная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа. Локальная и глобальная сократимость миокарда ЛЖ умеренно снижена (фракция выброса (ФВ) – 49%).

По данным суточного мониторирования АД выявлена систоло-диастолическая артериальная гипертензия в дневные часы.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов обнаружено, что в брюшном отделе аорты лоцируется веретенообразное расширение аорты, d = 57–61 мм, на протяжении 15 см с пристеночным тромбом. Также отмечены признаки диффузных изменений структуры печени, поджелудочной железы, добавочной доли селезенки, расширения селезеночной вены на уровне тела поджелудочной железы, хронического пиелонефрита, микролитов в правой почке, явлений метеоризма.

На консультация офтальмолога обнаружена гипертоническая ангиопатия сосудов сетчатки.

● **Таблица 1.** Общий анализ крови пациента в динамике

● **Table 1.** Changes in complete blood cell counts of the patient over time

Дата/показатель	21.01.2019	24.01.2019	27.01.2019	01.02.2019
Гемоглобин, g/l	108	107	110	117
Эритроциты (1012/l)	3,5	3,5	3,7	4,2
Лейкоциты (109/l)	6,6	7,2	7,3	9,9
Тромбоциты (109/l)	149	155	155	150
Эозинофилы, %	14	7	5	6
Базофилы, %	3	0	0	1
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2	2	2	2
Сегментоядерные нейтрофилы, %	53	57	58	65
Лимфоциты, %	21	27	28	22
Моноциты, %	7	7	7	3
СОЭ, мм/ч	11	10	21	20

● **Таблица 2.** Общий анализ мочи пациента в динамике

● **Table 2.** Changes in clinical urinalysis of the patient over time

Дата/показатель	21.01.2019	29.01.2019	30.01.2019
Цвет	желтый	желтый	желтый
Прозрачность	прозрачная	прозрачная	прозрачная
Удельный вес	1018	1016	1016
Реакция	кислая	кислая	кислая
Белок, мг/л	следы	следы	следы
Соли	–	–	–
Глюкоза	–	–	–
Эпителий плоский	0–2	2–3	2–4
Лейкоциты	7–9	2–3	3–4
Эритроциты	0–1	1–3	0–1

● **Таблица 3.** Биохимический анализ крови пациента в динамике

● **Table 3.** Changes in biochemical tests of the patient over time

Дата/показатель	Норма	21.01.2019	22.01.2019	27.01.2019	28.01.2019	30.01.2019	31.01.2019	01.02.2019
Креатинин, мкмоль/л	51–115	180	170	198	193	166	149	168
Мочевина, ммоль/л	3,5–8,3	14,21	14,23	14,22	14,62	15,7	18,7	18,0
Мочевая кислота, $\mu\text{mol/l}$	200–420	317	325	331	339	335	338	331
АЛТ, У/л	5–41	6	5	6	5	8	12	11
АСТ, У/л	3–35	20	21	21	19	19	24	22
Общий белок, г/л	64,0–87,0	63,5	62,7	61,1	58,7	60,1	68,9	65,4
Альбумины, г/л	35,0–53,0	33,7	32,4	31,8	29,9	30,5	39,0	34,9
Холестерин, ммоль/л	2,6–6,2	4,0	4,0	4,05	4,08	4,05	4,6	4,08
Билирубин общий, мкмоль/л	2,7–21,0	3,0	3,3	3,3	3,1	3,3	3,3	3,1
Глюкоза, ммоль/л	3,5–6,4	6,0	6,05	6,27	3,60	4,05	4,0	4,03
Щелочная фосфатаза, У/л	80–258	155	145	155	139	185	180	175
Гаммаглутамил-транспептидаза, ед/л	11–50	14	15	16	15	16	14	15
СРБ, мг/л	0–5	24	24	48	48	48	48	48
Серомукоид, ед.	0,13–0,20	0,52	0,54	0,72	0,80	0,83	0,80	0,82
Натрий, ммоль/л	136,0–146,0	135,0	137,9	136,3	139,0	138,1	135,0	135,5
Калий, ммоль/л	3,5–5,1	5,27	5,89	6,00	5,03	4,95	4,54	4,78
Хлор, ммоль/л	98,0–106,0	105,3	104,7	106,3	106,6	105,5	103,0	103,8
Протромбиновый индекс, %	75–115	117	121	110	103	115	125	127
Фибриноген, мг/дл	200–400	311,0	322,4	285,2	268,3	305,0	326,3	329,5
МНО, ед.	0,8–1,3	0,89	0,80	0,99	0,97	0,87	0,79	0,82
Протромбиновое время, сек	9–16	11,8	10,9	11,8	12,6	11,5	10,4	10,9
Протромбиновое отношение	0,84–1,16	1,07	0,82	1,02	0,97	1,05	0,80	0,85

● **Таблица 4.** Динамика показателей почечной дисфункции пациента

● **Table 4.** Changes in measurements of renal dysfunction of the patient

Дата/ показатель	21.01.2019	22.01.2019	27.01.2019	28.01.2019	29.01.2019	30.01.2019	31.01.2019	01.02.2019
Креатинин, мкмоль/л	180	170	198	193	177	166	149	168
СКФ по формуле CKD-EPI , (мл/мин/1,73 м ²)	29	31	26	27	30	32	37	32

Учитывая жалобы, анамнез заболевания, данные лабораторно-инструментальных методов исследования, выставлен следующий клинический диагноз:

1. Основной: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. ГБ III стадии. Неконтролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Гипертонический криз от 18.01.2019 г. Нарушения ритма по типу экстрасистолии. Целевое АД <140/<90 мм рт.ст.

2. Осложнения основного диагноза: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II А., ФК III.

3. Сопутствующие патологии: хронический пиелонефрит единственной правой почки, ст. ремиссии. Хроническая болезнь почек СЗ 6 (СКФ – 29,0 мл/мин/1,73 м² по формуле CKD-EPI). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в ст. ремиссии. Хронический обструктивный бронхит, ст. ремиссии. Базалиома стенки носа, состояние после лучевой терапии. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) 2-й ст. смешанного генеза.

Учитывая основной диагноз и сопутствующие заболевания, было назначено следующее лечение:

- с гипотензивной целью – моксонидин в дозе 0,2 мг су-блингвально однократно для купирования гипертонического криза (контроль АД через 30 мин – 165/95 мм рт. ст.);
- эдабл кло – 40/12,5 мг внутрь 1 раз в день утром;
- с гиполипидимической целью – аторвастатин в дозе 10 мг 1 раз в день вечером;
- с антиаритмической целью – Атенолол в дозе 50 мг внутрь 1 раз в день в обед;
- с антиангинальной целью – эринит в дозе 0,01 мг по 1 таблетке 3 раза в день;
- с антиагрегантной целью – аспирин в дозе 250 мг внутрь 1 раз в день вечером;
- с метаболической целью – натрия хлорид 0,9 % + 20 мл калия хлорида 4% + 5 мл магния сульфата 25% внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора хлорида натрия, 10 мл рибоксина 2% внутривенно струйно;
- с ноотропной целью – пирацетам 20% в дозе 5,0 мл внутривенно 1 раз в день.

Состояние на фоне лечения улучшилось, пациент отмечал уменьшение интенсивности головной боли, боли в сердце не возникали. В течение первой недели нахождения пациента в стационаре цифры АД варьировались от 130/70 до 165/90 мм рт. ст., что потребовало коррекции проводимой гипотензивной терапии в виде добавления к лечению 10 мг леркамена в обед.

Учитывая изменения в биохимическом анализе крови от 21.01.2019 г. (креатинин – 180 мкмоль/л, СКФ (по формуле CKD-EPI) – 29,0 мл/мин/1,73м²) и от 22.01.2019 г. (креатинин – 170 мкмоль/л, СКФ (по формуле CKD-EPI) – 31,0 мл/мин/1,73м²), пациент был проконсультирован урологом, который поставил следующий диагноз: хроническая почечная недостаточность (ХПН) единственной правой почки 3–4-й ст. Рекомендованное лечение: канефрон Н по 2 таблетки 2 раза в день (утро, вечер), полисорб по 1 столовой ложке 3 раза в день в течение 14 дней.

По итогу консультации нефролога складывается впечатление об интрааренальной форме почечной недостаточности (не исключается атеросклеротическое поражение аорты, сосудов почек), учитывая результаты УЗИ брюшного отдела аорты (лоцируется веретенообразное расширение аорты, d=57–61 мм, на протяжении 15 см с пристеночным тромбом).

В результате консультации ангиохирурга выявлена трансформальная аортография (от 27.01.2019 г.) – равномерное заполнение контрастной жидкостью единственной почечной артерии.

На 8-е сутки нахождения в стационаре пациент отмечал ухудшение самочувствия, что проявлялось в виде появления выраженной слабости, одышки, кашля с отделением светло-желтой мокроты. Состояние пациента было расценено как тяжелое, была обеспечена постоянная подача увлажненного кислорода через носовой катетер. Пациент оставался в сознании. Кожные покровы умеренной влажности, физиологической окраски. Отеков нет. Перкуторный звук в легких: притупление в нижних

отделах с обеих сторон до уровня 3-го ребра. Дыхание не выслушивается с обеих сторон до 3-го ребра, выше – ослабленное, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 35 в мин. Тоны сердца приглушены. Ритм правильный с ЧСС 85 ударов в минуту, АД – 130/85 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный.

По результатам лабораторного обследования наблюдалось нарастание лейкоцитоза в динамике, увеличение СОЭ в 2 раза, по сравнению с данными на момент поступления. В биохимическом анализе крови регистрировался рост серомукоида в 1,6 раза и СРБ – в 2 раза по отношению к данным при поступлении (табл. 1, 3).

На рентгенограмме органов грудной клетки отмечен диффузный пневмосклероз с наличием бронхоэктазов в левом легком.

При повторной ЭхоКС наблюдалась гипертрофия миокарда ЛЖ. Незначительная дилатация полости ЛП. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу. Признаки гидроперикарда (сепарация листков перикарда за задней стенкой ЛЖ до 7 мм). ФВ – 46%.

Результаты повторной ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 68 уд/мин. Нормальное положение ЭОС. Признаки гипертрофии ЛЖ и правого предсердия. Частые одиночные наджелудочковые экстрасистолы.

При повторной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой и боковой проекции выявлено, что легочный рисунок сетчато-ячеистый с элементами тяжести слева, левый латеральный синус облитерирован.

Была проведена консультация кардиолога и выставлен следующий диагноз: ИБС, стенокардия напряжения III ФК, ГБ III стадии, неконтролируемая АГ, риск 4 (очень высокий), ХСН II А ст., III ФК, гидроперикард, гипертонический криз (от 18.01.2019 г.), нарушения ритма по типу экстрасистолы. Целевое АД <140/<90 мм рт. ст.

В связи с ухудшением состояния на 11-е сутки пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Больного беспокоила выраженная слабость, одышка, кашель. В легких отмечалось дыхание с жестким оттенком, в задненижних отделах – ослабленное, больше справа, слева в задненижних отделах выслушиваются крепитирующие хрипы. ЧДД – 24 в мин. SpO₂ – 90–94% без инсuffляции увлажненного O₂. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 60 ударов в минуту. АД – 150/90 мм рт. ст.

За время наблюдения в отделении интенсивной терапии в течение 3-х суток была проведена коррекция лечения. К лечению добавлен цефтриаксон по 2 г в/в капельно 1 раз в сутки. Проводилась диуретическая терапия (фуросемид – внутривенно струйно в дозе 80 мг 1 раз в сутки), глюкокортикостероидная терапия (дексаметазон – внутривенно в дозе 4 мг 4 раза в сутки), сосудистая терапия (пентоксифиллин – внутривенно в дозе 200 мг 3 раза в сутки), инфузионная терапия (мафузол и глюкоза – внутривенно капельно). В схему лечения были включены препараты сульфоксамфокаина 10% в дозе 2 мл 2 раза в сутки, торасемида в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

После стабилизации состояния, учитывая улучшение самочувствия пациента, отсутствие активных жалоб,

болей в области сердца, сохранение АД на адаптированных цифрах, $Sp\ O_2$ – 97%, нормальную температуру тела – 36,7°C, больной на 4-е сутки был переведен в терапевтическое отделение. На момент перевода общее состояние пациента оценивалось как среднетяжелое, сознание было ясное, отмечалась умеренная влажность и физиологическая окраска кожных покровов. В легких регистрировалось везикулярное ослабленное дыхание, слева ниже угла лопатки выслушивались пневмосклеротические хрипы. ЧДД – 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 78 в минуту, АД – 135/80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпировалась у края правой реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Стул со склонностью к запорам, диурез не нарушен.

В связи с улучшением самочувствия пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 18-е сутки с заключительным клиническим диагнозом:

1. Основной: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. ГБ III стадии. Неконтролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Гипертонический криз от 18.01.2019 г. Нарушения ритма по типу экстрасистолии. Целевое АД <140/<90 мм рт. ст.

2. Осложнения: ХСН II А ст., III ФК. Гидроперикард.

3. Сопутствующий диагноз: аневризма брюшного отдела аорты диаметром до 61 мм. Хронический бронхит, стадия обострения. ДН I ст. Хронический пиелонефрит единственной правой почки, ст. ремиссии. Хроническая болезнь почек С36 (СКФ – 29,93 мл/мин/1,73м² по формуле CKD-EPI). ХПН единственной правой почки 3–4-й ст. Базалиома стенки носа после лучевой терапии (II клиническая группа). Варикозное расширение вен нижних конечностей II стадии. Дисциркуляторная энцефалопатия 2-й ст. смешанного генеза.

Рекомендации при выписке:

1. Наблюдение терапевта, кардиолога, нефролога, уролога, сосудистого хирурга, невролога.
2. ЦДС брахиоцефальных сосудов выполнять 1 раз в год амбулаторно.
3. Анализ мочи на микроальбуминурию амбулаторно.
4. Контроль артериального давления, пульса, креатинина крови, СКФ (с последующей консультацией уролога, нефролога по результатам анализов), общего анализа крови.
5. Диета с ограничением соли.
6. Гипохолестериновая диета.
7. Ацетилсалициловая кислота – 100 мг вечером после еды.
8. Эдарби – 40 мг утром.
9. Атенолол – 50 мг 1 раз в сутки.
10. Нитроглицерин – по требованию.
11. Лерканидипин – 10 мг в обед.
12. Аторвастатин – 20 мг вечером после еды.
13. Торасемид – 5 мг утром.
14. Моксонидин – 0,2 мг вечером.
15. Избегать физических и эмоциональных нагрузок, переохлаждений, принимать отвары отхаркивающих трав, адаптогены.

ОБСУЖДЕНИЕ

В вышеописанном клиническом случае представлен коморбидный больной с артериальной гипертензией. Коморбидность пациента по индексу Charlson составляет 14 баллов, что соответствует средней степени тяжести (рис. 1) [26], по системе CIRS-G – 28 баллов (рис. 2), что может быть расценено как средняя степень тяжести, по индексу Kaplan-Feinstein – 22 балла, что также относится к средней степени тяжести (рис. 3).

Описанный клинический случай является примером, подтверждающим тот факт, что число хронических заболеваний с возрастом увеличивается. В условиях поли-

- **Рисунок 1.** Индекс Коморбидности Чарлсона (Charlson) [26]
● **Figure 1.** Charlson Comorbidity Index [26]

При вычислении индекса коморбидности Charlson суммируются баллы за возраст и соматические заболевания.

Баллы	Болезни
1	• Инфаркт миокарда • Застойная сердечная недостаточность • Болезнь периферических артерий • Цереброваскулярное заболевание • Деменция • Хроническое заболевание легких • Болезнь соединительной ткани • Язвенная болезнь • Легкое поражение печени • диабет
2	• Гемиплегия • Умеренная или тяжелая болезнь почек • Диабет с поражением органов • Злокачественная опухоль без метастазов • Лейкемия • Лимфомы
3	• Умеренное или тяжелое поражение печени
6	• Метастазирующие злокачественные опухоли • СПИД (болезнь, а не только вирус)

+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т. д.)

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

- Рисунок 2. Индекс CIRS-G
● Figure 2. CIRS-G index

Калькулятор CIRS-G

Калькулятор рассчитывает сериатрический вариант кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G по Miller c соавт., 1992 (Pubmed id: 1394710)

Инструкции на английском языке вы можете найти по [ссылке](#)

* Для того, чтобы увидеть подсказку по оценке конкретных сопутствующих заболеваний, щелкните соответствующей категории ниже:

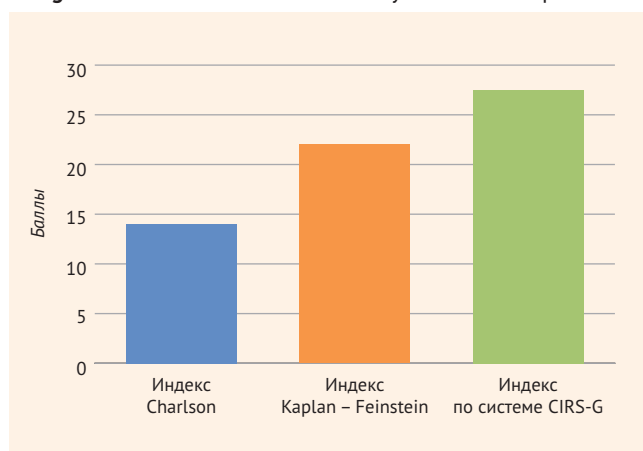
Сердце	3	Результат	
Сосуды	4		
Кровеносная система (кровь, сосуды, костный мозг, селезенка, лимфатическая система)	1		
Дыхательная система (легкие, бронхи, трахея от уровня гортани)	2		
ЛОР-органы	1		
Верхние отделы ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка)	3		
Нижние отделы ЖКТ (кишечник, глотка)	1		
Печень (включая желчевыводящие пути и панкреатические протоки)	0		
Почки	4		
Мочеполовая система (мочеточники, мочевой пузырь, уретра, предстательная железа, гениталии, матка, влагалище)	1		
Опорно-двигательный аппарат, кожа и слизистые	3	Суммарный балл	28
Нервная система	1	Общее количество категорий с патологией	13
Эндокринная система / метаболические нарушения и молочные железы (включая инфекции и отравления)	2	Количество категорий с уровнем тяжести "3" и "4"	5
Психиатрические заболевания	2	Индекс тяжести	2.15
Оценка злокачественных опухолей			
Другие заболевания			

Рассчитать

морбидности мы встречаемся с еще одной актуальной проблемой современной медицины – проблемой полипрагмазии. В представленной выше ситуации коморбидному больному, имеющему более 5 различных нозологий и их осложнений, была назначена фармакотерапия, насчитывающая более 10 лекарственных препаратов. Несмотря на то, что полипрагмазия в таких ситуациях в целом является обоснованной, она тем не менее представляет собой один из основных факторов риска неблагоприятных лекарственных реакций и взаимодействий и, следовательно, может существенно снизить эффективность лечения.

Данный клинический пример демонстрирует, что обострение одного из хронических заболеваний общего коморбидного фона пациента (в данном случае хронического бронхита), может существенно увеличить степень тяжести общей патологии, что, в свою очередь, будет опре-

- Рисунок 3. Оценка коморбидного статуса пациента
● Figure 3. Assessment of comorbidity status of the patient



делять прогноз и влиять на тактику лечения. Сложность данного клинического случая состоит в наличии у пациента хронической болезни единственной почки в стадии хронической почечной недостаточности. Анализируя данный клинический случай, важно также отметить трудности, связанные с выбором лекарственной терапии, т.к. подобная ситуация обуславливает значительные ограничения в применении многих препаратов. С аналогичными трудностями ежедневно сталкивается любой клиницист, независимо от клинического опыта и осведомленности в области медицинской науки.

Дальнейший путь ведения данного пациента определяет участковый терапевт. На многие вопросы, связанные с тактикой дальнейшего лечения данного пациента, предстоит еще ответить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, коморбидность является развивающейся, значимой научной и практической проблемой, которая должна быть детализирована по каждой отдельной медицинской специальности. Более того, влияние коморбидной патологии на клинические особенности, диагностику, лечение и прогноз многих заболеваний носит индивидуальный характер. Коморбидность, безусловно, связана не только с более высокой смертностью, но и с более высоким уровнем инвалидности, частыми побочными эффектами лечения, более высокими экономическими затратами и снижением качества жизни больных. Для решения перечисленных проблем, а также для анализа эффективности и безопасности различных видов комплексной медикаментозной терапии необходимы клинические исследования с участием пациентов, имеющих множественные хронические заболевания. На основе этих наблюдений должны быть разработаны новые клинические руководства, на которые могли бы ориентироваться практикующие врачи при лечении коморбидных пациентов.

Только многоуровневый подход с привлечением общественности, органов здравоохранения, образования, самих пациентов и членов их семей позволит организовать комплексную медико-социальную помощь больным с хроническими заболеваниями, поможет обеспечить мониторинг не только во время обострений, но и во время ремиссий, будет способствовать профилактике обострений и осложнений, что, соответственно, улучшит прогноз на выздоровление и качество жизни больных.

Поступила / Received 01.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.07.2021
Принята в печать / Accepted 05.07.2021

- Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):4–9. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-4-9>.
- Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2014;29(1):7–12. Режим доступа: <https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/article/view/51>
- Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Пospelova Т.И. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина*. 2013;91(6):26–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19412135>.
- Нургазизова А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность». *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(2):292–296. https://doi.org/10.17816/KMJ_952.
- Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2).
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдueva С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
- Стрюк Р.И., Бернс С.А., Филиппова М.П., Брыткова Я.В., Борисов И.В., Баркова Е.Л. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ результатов регистра беременных «БЕРЕГ». *Терапевтический архив*. 2018;90(1):9–16. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32693/21892>.
- Чесникова А.И., Батушин М.М., Терентьев В.П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):432–440. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440>.
- Беляева Ю.Н., Карпов Ю.В. Подходы к тактике ведения пациентов с коморбидными состояниями. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016;6(6):1298–1300. Режим доступа: <https://medconfer.com/node/6548>.
- Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. *Ожирение и коморбидные состояния. Современные принципы управления и ожидаемые перспективы*. М.: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 2018. 36 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43955740>.
- Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016;5(5):106–111. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611651106-111>.
- Fabbri E., Zoli M., Gonzalez-Freire M., Salive M.E., Studenski S.A., Ferrucci L. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(8):640–647. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.03.013>.
- Пережогин Л.О. Интернет-аддикция и коморбидные ей состояния у детей и подростков. *Наркология*. 2016;15(8):68–70. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26702411>.
- Walckier D., der Heyden J.V., Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health*. 2015;73:50. <https://doi.org/10.1186/s13690-015-0095-7>.
- Самородская И.В., Никифорова М.А. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2013;14(4):18–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20267811>.
- Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6(3):319. Режим доступа: <https://science-education.ru/pdf/2015/6/650.pdf>.
- Сарсенбаева Г.И., Турсынбекова А.Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов. *КардиоСоматика*. 2019;10(1):19–23. <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.1.180073>.
- Левин О.С., Ляшенко Е.А. Тревога и коморбидные состояния. *Нервные болезни*. 2016;1(2):28–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26193578>.
- Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е., Михайлов А.Ю., Ребро Н.А., Черненко М.Л., Виноходова Е.М. и др. Роль коморбидной патологии с учетом диспластического синдрома в практике хирурга и гинеколога. *Пермский медицинский журнал*. 2014;31(1):14–19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-komorbidnoy-patologii-s-uchetom-displasticheskogo-sindroma-v-praktike-hirurga-i-ginekologa>.
- Верткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74–79. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-74-79>.
- Мадьянов И.В., Долгова М.В., Доманова Т.Г. Проблема «трех п» – полиморбидности, полипрагмазии и приверженности пациентов к лечению – при сахарном диабете 2-го типа. *Здравоохранение Чувашии*. 2014;1(1):76–78. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23600444>.
- Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечнососудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(1):80–85. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18794502>.
- Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):94–102. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102>.
- McPhail S.M. Multimorbidity in chronic disease: impact on health care resources and costs. *Risk Manag Healthc Policy*. 2016;9:143–156. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S97248>.
- Le Reste J.Y., Nabbe P., Manceau B., Lygidakis C., Doerr C., Lingner H. et al. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(5):319–325. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.01.001>.
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).

References

- Oganov R.G., Drapkina O.M. Polymorbidity: specifics of co-development and concomitance of several diseases in one patient. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-4-9>.
- Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i ehksperimentalnoy meditsiny = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;29(1):7–12. (In Russ.) Available at: <https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/article/view/51>
- Mitrofanov I.M., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A., Pospelova T.I. Regional features of present-day polymorbidity of internal diseases. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2013;91(6):26–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19412135>.
- Nurgazizova A.K. The origin, development and current concepts of “comorbidity” and “polymorbidity”. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2014;95(2):292–296. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/KMJ_952.
- Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2).
- Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
- Stryuk R.I., Berns S.A., Filippova M.P., Brytkova Ya.V., Borisov I.V., Barkova E.L. et al. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy – an analysis of the results of the register of pregnant “BEREG”. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(1):9–16. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32693/21892>.
- Chesniskova A.I., Batyushin M.M., Terentev V.P. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(5):432–440. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440>.
- Belyaeva Yu.N., Karpov Yu.V. Approaches to the tactics of managing patients with comorbid conditions. *Byulleten meditsinskih internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016;6(6):1298–1300. (In Russ.) Available at: <https://medconfer.com/node/6548>.

10. Demidova T.Yu., Gritskovich E.Yu. *Obesity and comorbid conditions. Modern principles of management and expected prospects*. Moscow: N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 2018. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43955740>.
11. Putilina M.V. Comorbidity in elderly patients. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;(5):106–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201611651106-111>.
12. Fabbri E., Zoli M., Gonzalez-Freire M., Salive M.E., Studenski S.A., Ferrucci L. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(8):640–647. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.03.013>.
13. Perezhogin L.O. Internet addiction and comorbid conditions in children and adolescents. *Narkologiya = Narcology*. 2016;15(8):68–70. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26702411>.
14. Walckier D., der Heyden J.V., Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health*. 2015;73:50. <https://doi.org/10.1186/s13690-015-0095-7>.
15. Samorodskaya I.V., Nikiforova M.A. Terminology and methods of assessment of influence of comorbidity on prognosis and outcomes of treatment. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistyye zabolevaniya. = The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases*. 2013;14(4):18–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=33845828>.
16. Gubanov G.V., Belyaeva Yu.N., Shemetova G.N. Comorbid patient: stages of formation, risk factors and management tactics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015;(6):319. (In Russ.) Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2015/6/650.pdf>.
17. Sarsenbayeva G.I., Tursynbekova A.E. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *KardioSomatika = CardioSomatics*. 2019;10(1):19–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.1.180073>.
18. Levin O.S., Lyashenko E.A. Anxiety and comorbid conditions. *Nervnye bolezni = Nerve Diseases*. 2016;(1):28–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26193578>.
19. Stazhzhina S.N., Chernyshova T.E., Mihaylov A.Yu., Rebko N.A., Chernenkova M.L., Vinokhodova E.M. Role of comorbid pathology in surgical and Gynecological practice taking into account Dysplastic syndrome. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2014;31(1):14–19. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-komorbidnoy-patologii-s-uchetom-displasticheskogo-sindroma-v-praktike-hirurgii-ginekologa>.
20. Vertkin A.L. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-74-79>.
21. Madyanov I.V., Dolgova M.V., Domanova T.G. Problem of “Three P” – poly-morbidity, poly-pharmacy and patients’ commitment to therapy in case of type 2 diabetes. *Zdravoohraneniye Chuvashii = Health Care Chuvashia*. 2014;(1):76–78. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23600444>.
22. Khlynova O.V., Tuv A.V., Beresneva L.N., Agafonov A.V. The problem of concomitant diseases with a focus on the cardiovascular system condition in patients with arterial hypertension and acid-related diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2013;94(1):80–85. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18794502>.
23. Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Ilyina E.S. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(12):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102>.
24. McPhail S.M. Multimorbidity in chronic disease: impact on health care resources and costs. *Risk Manag Healthc Policy*. 2016;9:143–156. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S97248>.
25. Le Reste J.Y., Nabbe P., Manceau B., Lygidakis C., Doerr C., Lingner H. et al. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(5):319–325. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.01.001>.
26. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).

Информация об авторах:

Полозова Элла Ивановна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, Большевикская ул., д. 68; <https://orcid.org/0000-0003-2693-420X>; ellanac78@mail.ru

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>; vskvortsov1@ya.ru

Сеськина Анастасия Александровна, аспирант кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, Большевикская ул., д. 68; <https://orcid.org/0000-0001-5465-1480>; anastasiya.seskina@yandex.ru

Миронов Александр Андреевич, студент 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7890-6978>; sanya.mironov.1980@mail.ru

Старова Александра Романовна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0436-5475>; starova.a98@bk.ru

Бангаров Ризван Юннадиевич, ординатор 2-го года по специальности «сердечно-сосудистая хирургия», Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова; 123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5721-2480>; rizvan.bangarov@yandex.ru

Information about the authors:

Ella I. Polozova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bol-shevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2693-420X>; ellanac78@mail.ru

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pav-shikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>; vskvortsov1@ya.ru

Anastasiya A. Seskina, Assistant of the Department of Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bol-shevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5465-1480>; anastasiya.seskina@yandex.ru

Aleksander A. Mironov, 6th year Student of General Medicine Faculty, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7890-6978>; sanya.mironov.1980@mail.ru

Aleksandra R. Starova, 6th year Student of General Medicine Faculty, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0436-5475>; starova.a98@bk.ru

Rizvan Yu. Bangarov, 2nd year Resident in the Specialty “Cardiovascular Surgery”, Academician Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs; 1, Shchukinskaya St., Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5721-2480>; rizvan.bangarov@yandex.ru

Роль немедикаментозных методов повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертензией в условиях поликлиники

С.С. Сименюра✉, <https://orcid.org/0000-0001-5942-5765>, sonya@simenyura.com

Ж.М. Сизова, <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>, sizova-klinfarma@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) – один из главных факторов высокого риска заболеваний сердца, диагностика и лечение которого не требуют высоких технологий и больших затрат. Однако бессимптомное течение АГ в сочетании с низким уровнем медицинской грамотности способствует низкой приверженности к лечению.

Цель. Изучить опосредованное влияние на приверженное амбулаторное лечение пациентов с АГ дистанционного мониторинга артериального давления (ДМАД), внедрения образовательных материалов (ОМ) в сравнении с самостоятельным контролем артериального давления (СКАД).

Материалы и методы. В исследование были отобраны 60 добровольцев с установленным фактом частичного/полного отказа от приема антигипертензивной терапии и рандомизированы в четыре равные и сопоставимые группы: 1 – СКАД, 2 – ДМАД, 3 – СКАД + ОМ, 4 – ДМАД + ОМ. Влияние применения ДМАД оценивалось посредством сравнения показателей АД в группах 1 и 2; влияние ОМ – посредством сравнения результатов прохождения анкеты-опросника групп 1 и 2 и групп 3 и 4.

Результаты и обсуждение. Дополнительное образование пациентов с АГ способствовало повышению в два раза приверженности при СКАД и ДМАД. Средний показатель систолического АД в группах 1 и 2 – 134 мм рт. ст., в группах 3 и 4 – 129 мм рт. ст.; диастолического АД в группах 1 и 2 – 78,5 мм рт. ст., в группах 3 и 4 – 77,5 мм рт. ст.

Заключение. Максимального влияния на приверженное лечение АГ возможно достичь при внедрении комплекса мер. Однако внедрение ДМАД носит ряд ограничений, связанных с дополнительной экономической нагрузкой и отсутствием утвержденной методологии. Однако обеспечение лечебно-профилактических учреждений ОМ не требует дополнительной разработки методологии и существенно дешевле стоимости современных тонометров.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амбулаторное лечение, самостоятельный контроль, дистанционный мониторинг, образование пациентов

Для цитирования: Сименюра С.С., Сизова Ж.М. Роль немедикаментозных методов повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертензией в условиях поликлиники. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):16–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-16-25>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of non-drug methods of increasing adherence to the treatment of patients with arterial hypertension in a polyclinic

Sofya S. Simenyura✉, <https://orcid.org/0000-0001-5942-5765>, sonya@simenyura.com

Zhanna M. Sizova, <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>, sizova-klinfarma@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Резюме

Introduction. Arterial hypertension (AH) is one of the important high-risk factors for the development of heart diseases, but its diagnosis and treatment does not require high technologies and substantial costs. However, the asymptomatic course of AH combined with a low level of medical literacy contributes to low adherence to treatment.

Aim. To study the indirect impact of remote blood pressure monitoring (RBPM), the introduction of educational materials (EMs) in comparison with self-monitoring of blood pressure (SMBP) on adherence of patients with AH to outpatient treatment.

Materials and methods. 60 subjects with an established fact of partial or complete refusal to use antihypertensive therapy were enrolled in the study and randomized into four equal and comparable groups: 1 – SMBP, 2 – RBPM, 3 – SMBP + EMs, 4 – RBPM + EMs. The impact of using RBPM was assessed by comparing blood pressure values in groups 1 and 2; the impact of EM – by comparing the results of questionnaire surveys in groups 1 and 2 and groups 3 and 4.

Results and discussion. Additional training of patients with AH contributed to a twofold increase in adherence in using SCAD and RBPM. The average systolic blood pressure in groups 1 and 2 was 134 mm Hg, in groups 3 and 4 – 129 mm Hg; diastolic blood pressure in groups 1 and 2 – 78.5 mm Hg, in groups 3 and 4 – 77.5 mm Hg.

Conclusion. The maximum impact on adherence to AH treatment can be achieved with the introduction of a set of measures. However, the introduction of RBPM has a number of limitations associated with the additional economic burden and the lack of an approved methodology. However, the provision of treatment and prevention facilities with EMs does not require additional development of methodology and is significantly cheaper than the cost of modern blood pressure monitors.

Keywords: arterial hypertension, outpatient treatment, self-monitoring, remote monitoring, patient training

For citation: Simenyura S.S., Sizova Zh.M. The role of non-drug methods of increasing adherence to the treatment of patients with arterial hypertension in a polyclinic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):16–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-16-25>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний в мире [1]. Число пациентов, страдающих АГ, за последние 30 лет увеличилось вдвое: на сегодняшний день в мире насчитывается 1,28 млрд больных АГ [2]. Кроме того, население ежегодно стареет, нерациональное питание и тотальное отсутствие физической активности неуклонно ведут к пандемии ожирения¹. Именно возраст и наличие модифицируемых факторов риска: избыточной массы тела, курения, гиподинамии способствуют развитию ведущего фактора развития преждевременной сердечно-сосудистой инвалидизации и смертности – АГ [3, 4].

По данным исследования А.М. Ериной и др., согласно рекомендациям ESC (European Society of Cardiology) от 2013 и 2018 гг., АГ диагностирована у 50,2% пациентов, тогда как по рекомендациям ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association) данный показатель составил 72,1% [5].

Результаты многочисленных исследований показали, что только назначения антигипертензивной терапии (АГТ) для достижения и поддержания целевых показателей артериального давления (АД) недостаточно [6–9].

Соблюдение врачебных рекомендаций и в первую очередь самостоятельный контроль АД (СКАД) максимально снижают риск развития осложнений, ассоциированных с АГ [10]. Таким образом, соблюдение режима лечения является ключевым звеном адекватного контроля АД и, следовательно, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Многие исследователи отмечают, что низкая эффективность АГТ в первую очередь ассоциирована с неудовлетворительными показателями соблюдения пациентами рекомендованного режима лечения [11, 12]. D.B. da Silva Lima et al. установили, что пациенты с АГ начинают придерживаться рекомендованного режима лечения в основном после наступления осложнений, таких как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность и ишемия периферических сосудов [8]. В другом перекрестном исследовании лучшую привержен-

ность к лечению продемонстрировали пациенты с перенесенным ОНМК (78,7%) [13]. Отсутствие восприятия пациентом зачастую длительного бессимптомного течения заболевания как хронического состояния, требующего пожизненной АГТ, и включает опасность АГ [7]. К прочим факторам низкой приверженности к лечению, ассоциированным с пациентами, относят нежелание принять диагноз, незнание потенциально опасных фатальных последствий отказа от лечения АГ, страх побочных эффектов, предпочтение альтернативных методов лечения [14].

В России распространенность АГ среди населения достигает 40%, а достижение целевых показателей АД – 23,3% для мужчин и 18,8% – для женщин [8, 15]. Другое исследование российских ученых описывает результаты случайного измерения АД в неорганизованной популяции: среди 532 отдыхающих в парке практически половина (42,7%) знали о диагнозе «артериальная гипертензия», однако АГТ из них получали 62,5%. Притом, что 39,6% участников, считавших терапию эффективной, имели высокие показатели АД [5]. Тем временем широко известна теория о двукратном росте сердечно-сосудистой смертности при увеличении систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. [16].

Приверженное лечение АГ и контроль показателей АД напрямую связаны с уровнем медицинской осведомленности пациентов о своем заболевании и его последствиях в случае отсутствия контроля. Данный факт подчеркивает особую роль врачей первичного звена в консультировании по вопросам вторичной профилактики АГ и формирования приверженного лечения [17, 18]. Вместе с тем остается открытым вопрос о предоставлении необходимой информации о состоянии пациента с АГ на строго ограниченном по времени очном приеме². Очевидно, что дежурных рекомендаций о мерах лечения АГ на амбулаторном приеме для формирования приверженного лечения недостаточно. Доказано, что пациенты во время подобных консультаций не считают предоставленную информацию важной [19]. Е. Márquez Contreras et al. описали внедрение образовательных журналов для пациентов с АГ, которые выдавались по окончании амбулаторно-

¹ World Health Organization. *A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis*. Geneva: WHO; 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1.

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 июня 2015 г. № 290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача-акушера-гинеколога». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9082-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-2-iyunya-2015-g-290n-ob-utverzhdenii-tipovykh-otraslevykh-norm-vremeni-na-vypolnenie-rabot-svyazannykh-s-poseshcheniem-odnim-patsientom-vracha-pediatra-uchastkovogo-vracha-terapevta-uchastkovogo-vracha-obshchey-praktiki-semeynogo-vracha-vracha-nevrologa-vracha-otorinolaringologa-vracha-oftalmologa-i-vracha-akushera-ginekologa>.

го приема непосредственно врачом: согласно исследованию, вмешательство в процесс лечения путем выдачи образовательных материалов (ОМ) – эффективная мера по повышению приверженности к лечению [20].

Нельзя не отметить, что улучшение приверженности к лечению у пациентов с АГ возможно при сочетании адекватного информирования пациентов о заболевании, упрощенной схемы лечения и периодической оценки уровня приверженности [21]. Условно данные меры можно разделить на несколько групп: образование, поведенческая терапия, мониторинг приверженности, адаптация медикаментозной терапии [11]. Также было выдвинуто предположение, что вмешательства, направленные на повышение приверженности к лечению, должны быть основаны на подходах самопомощи, в т.ч. с применением e-Health [4].

В России цифровые технологии в здравоохранении находятся в начале своего развития, чего нельзя сказать о других странах. Так, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) получены доказательства того, что регулярное и длительное использование дистанционного мониторинга артериального давления (ДМАД) в сочетании с телеконсультированием и ведением случаев под наблюдением команды медиков связано со значительным снижением АД в сравнении со стандартным подходом к лечению [22]. Однако Российским кардиологическим обществом ДМАД рассматривается лишь как дополнение к классическому самоконтролю АД (СКАД) [23]. Роль самостоятельного домашнего мониторинга в повышении приверженности к лечению у пациентов с АГ бесспорна: неоднократно доказан его вклад как в улучшение приверженности к медикаментозной терапии, так и в контроль АГ [24–28]. СКАД более точно отражает риск сердечно-сосудистых событий, чем офисное измерение АД. Кроме того, есть высококачественные доказательства того, что СКАД в сочетании с клинической поддержкой улучшает контроль АД [17, 29].

Цель исследования – изучить опосредованное влияние телемедицинских технологий на приверженность к лечению у пациентов с АГ и определить их роль и роль образовательных мероприятий в повышении приверженности к лечению больных АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были отобраны 60 добровольцев (28 мужчин и 32 женщины в возрасте 46–55 лет) с установленным фактом частичного или полного отказа от приема ранее назначенной лечащим врачом АГТ. Возможность ежедневного доступа к сети Интернет и наличие собственного мобильного устройства, совместимого с Bluetooth 4.0, также были определены в качестве критериев включения. Все пациенты имели установленный диагноз «артериальная гипертензия» без анамнестических указаний на острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ОНМК, транзиторную ишемическую атаку, тромбоэмболию легочной артерии, в том числе на хирургические вмешательства в сердечно-сосудистую систему, хронические заболевания в стадии декомпенсации, при-

знаки активной инфекции, привычные интоксикации, психиатрические заболевания. Перед началом программы всем пациентам была произведена коррекция АГТ в соответствии со «стратегией одной таблетки».

Была разработана анкета-опросник, вопросы которой касались следующих аспектов: осведомленность пациента о симптомах АГ и ее возможных осложнениях, тактике контроля заболевания; наличие прибора для измерения АД; периодичность самоконтроля АД; прием АГТ; приверженность к лечению; частота обращений за первичной, специализированной, неотложной медицинской помощью в течение последних 6 мес. Приверженность к лечению оценивалась включенным в анкету тестированием из 4 вопросов по шкале Мориски – Грина. Пациенты, набравшие 4 балла, считались приверженными, менее 4 баллов – неприверженными. Данный метод оценки выбран как максимально приближенный по эффективности к методу подсчета таблеток [30].

Эффективность исследуемых мер повышения приверженности к лечению оценивалась клиническим измерением АД исходно и по истечении 6 мес. наблюдательной программы исследования в медицинском учреждении как наиболее эффективный способ оценки степени АГ и эффективности АГТ [31]. На момент начала исследования средние цифры АД превышали пороговые значения рекомендованных показателей для оказания положительного влияния на сердечно-сосудистые риски [4] и составляли для САД 143 ± 5 мм рт. ст., для диастолического АД (ДАД) – 81 ± 3 мм рт. ст. ($n = 60$).

В рамках проведенного исследования изучено влияние методик домашнего мониторинга АД на приверженность к лечению при СКАД и ДМАД, а также значение выдачи образовательных материалов (ОМ) амбулаторным пациентам с АГ. Так, все пациенты были рандомизированы в четыре группы, равные по численности и сопоставимые по полу, возрасту, степени тяжести АГ, набору факторов риска ССЗ и сопутствующим заболеваниям в зависимости от программы наблюдения: группа 1 – СКАД ($n = 15$), группа 2 – ДМАД ($n = 15$), группа 3 – СКАД в сочетании с выдачей ОМ ($n = 15$), группа 4 – ДМАД в сочетании с выдачей ОМ ($n = 15$) (табл. 1). Статистически значимых отличий между группами не обнаружено ($p > 0,05$).

Пациентам всех групп было предложено в течение полугода проводить самостоятельные замеры АД два раза в неделю по три измерения за раз с интервалом в минуту утром и перед сном, а также в случаях ухудшения состояния [32]. Контроль АД выполнялся с помощью соответствующих международным стандартам точности автоматизированных тонометров с фиксирующей манжетой на плечо как наиболее предпочтительных для домашнего использования приборов: они не требуют приобретения сложных навыков перед эксплуатацией и позволяют избежать предвзятой интерпретации результатов замеров пациентом [33–35].

Пациенты групп 1 и 3 придерживались методики домашнего мониторинга в классическом исполнении с фиксацией полученных результатов в дневник самоконтроля АД – СКАД. Группам 2 и 4 был предложен метод e-Health –

● **Таблица 1.** Распределение пациентов с артериальной гипертензией по группам исследования (n = 60)
 ● **Table 1.** Distribution of patients with arterial hypertension by study groups (n = 60)

Показатель	№ группы, методика				
	1: СКАД	2: ДМАД	3: СКАД + ОМ	4: ДМАД + ОМ	p
Всего пациентов	8 мужчин (53,3%), 7 женщин (46,7%)	9 мужчин (60,0%), 6 женщин (40,0%)	7 мужчин (46,7%), 8 женщин (53,3%)	8 мужчин (53,3%), 7 женщин (46,7%)	> 0,05
Средний возраст, лет	52,4 ± 2,0	50,2 ± 2,8	51,6 ± 2,6	51,2 ± 2,4	> 0,05

Примечание. СКАД – самоконтроль артериального давления; ДМАД – дистанционный мониторинг артериального давления; ОМ – образовательные материалы.

ДМАД. Для мониторингирования показателей АД данным пациентам были выданы автоматизированные тонометры AND UA-911 BT-C (Japan) с возможностью беспроводной передачи результатов замеров по Bluetooth. Методика ДМАД подразумевала врачебный контроль совершения пациентом очередного измерения АД в режиме реального времени. Лечащий врач и пациент также были дополнительно проинформированы о правилах проведения ДМАД и тактике действий при получении результатов измерения АД или их отсутствии. Врач регулярно в соответствии с согласованным вместе с пациентом режимом домашнего мониторингирования производил контроль выполнения очередного измерения АД. В случае дестабилизации показателей врач дополнительно связывался с пациентом посредством телефонной связи для уточнения состояния и предпринятых действий пациентом. Если на момент телефонного разговора пациент нуждался в медицинской помощи, но необходимые действия совершены не были, врач оказывал содействие в вызове бригады скорой медицинской помощи или записи на очный прием. При получении нормальных показателей АД выполнение дополнительных действий не предполагалось. В случае отсутствия по заранее согласованным с пациентом дням и интервалам времени результатов измерений врач инициировал телефонный звонок пациенту с целью напоминания об очередном замере или выяснения причин пропуска.

Доверительные отношения между врачом и пациентом, доступное и понятное разъяснение важности домашнего мониторингирования АД и неукоснительное выполнение предписанных врачом рекомендаций во многом определяют приверженное отношение пациента к лечению. Наличие тонометра и владение навыками его использования делают из пациента активного соучастника в контроле, лечении и профилактике ССЗ [36]. Несомненно, неотъемлемой частью лечения гипертензии можно считать должное улучшение медицинской грамотности пациента с АГ.

В качестве инструмента для повышения уровня медицинской грамотности пациента были разработаны ОМ, которые предоставлялись пациентам групп 3 и 4 как в печатном, так и в электронном виде и содержали информацию о гипертонической болезни, вариабельности АД, правилах домашнего мониторингирования АД, использовании тонометра, интерпретации результатов измерений с описанием дальнейшей тактики действий (рис. 1, 2). Пациенты групп 1 и 2 данную информацию получили в устной форме в рамках классического очного приема.

Пациенты групп 3 и 4 (n = 29) по завершении наблюдательной программы прошли дополнительное анкетиро-

вание о личном впечатлении от использования дополнительного ОМ (помощь в контроле заболевания, доступность изложенной информации).

Группе 4, пациенты которой в рамках исследования применили максимальное количество методов повышения приверженности к лечению (n = 15): «стратегия одной таблетки», участие в исследовании, использование телемедицинских технологий, дистанционный врачебный контроль, дополнительное образование, было предложено оценить вклад каждого из применяемых методов по 5-балльной шкале на основании личного восприятия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По завершении шестимесячного наблюдения за амбулаторными пациентами с АГ и ранее зафиксированной низкой приверженностью к лечению в виде частичного или полного отказа от приема АГТ было изучено влияние немедикаментозных методов повышения приверженности к лечению на следующие показатели: уровень медицинской грамотности пациента (осведомленность о своем заболевании), наличие прибора для измерения АД, регулярность измерений АД (не реже одного раза в неделю); приверженность к лечению (по шкале Мориски – Грина), а также достижение целевых показателей АД.

Влияние применения телемедицинских технологий оценивалось посредством сравнения показателей АД в группе 1 (СКАД) и 2 (ДМАД); влияние дополнительного образования пациентов (в виде выдачи ОМ) – посредством сравнения суммированных результатов прохождения анкеты-опросника групп 1 (СКАД) и 2 (ДМАД) и групп 3 (ДМАД + ОМ) и 4 (СКАД + ОМ).

За время наблюдательной программы в соответствии с критериями исключения из исследования вышли три пациента (5,0%). В одном случае окончание исследования было ассоциировано с госпитализацией в стационар по поводу неосложненного гипертонического криза (1,67%) (группа 1), еще в двух – с несвязанными с течением АГ обстоятельствами (3,33%) (группы 1 и 2).

Достигнутый уровень АД в среднем во всех группах составил $131 \pm 6,5/78 \pm 5$ мм рт. ст.: снижение САД в группе 1 – 5,7%, в группе 2 – 6,9%, в группе 3 – 7,1%, в группе 4 – 11,2% (p < 0,0001), снижение ДАД в группе 1 – 2,5% (p < 0,05), в группе 2 – 2,5%, в группе 3 – 4,8%, в группе 4 – 4,9% (p < 0,005) (табл. 2). Максимальное снижение САД (до 125 мм рт. ст.) и ДАД (до 73 мм рт. ст.) отмечено в группе 4.

Влияние применения телемедицинских технологий в повышении приверженности к лечению у амбулатор-

- **Рисунок 1.** Образовательные материалы для пациентов с АГ (фрагмент 1)
 ● **Figure 1.** Educational materials for patients with AH (fragment 1)

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ЧТО ТАКОЕ

Артериальная гипертензия — это стабильное повышение давления крови на стенки артерий

Повышенное давление возникает когда большие артерии теряют эластичность и гибкость, а мелкие артерии (артериолы) сужаются из-за спазма и утолщения стенок. Для прохождения потока крови через эти сужения необходима усиленная работа сердца. В таких условиях давление в артериях стойко повышается и развивается гипертензия

У каждого четвертого человека давление повышено, но только каждый третий гипертоник знает об этом

РЕКОМЕНДОВАНО

- Пожизненный прием препаратов, понижающих артериальное давление
- Ежедневное измерение и ведение Дневника самоконтроля АД ☞ стр. 40
- Если высокие цифры АД зафиксированы два раза подряд, важно максимально быстро обратиться к лечащему врачу или терапевту для коррекции лечения
- Не допускать увеличения массы тела: каждые набранные 5 кг повышают АД на 5 мм рт. ст. и более
- Поддерживать окружность талии мужчинам не более 94 см, женщинам — 80 см
- Отказаться от курения: химические вещества в сигаретном дыме способствуют постоянноному спазму стенок артерий

НЕ РЕКОМЕНДОВАНО

- Игнорировать высокие цифры АД даже при хорошем самочувствии
- Пропускать или отменять прием назначенного препарата вне зависимости от удовлетворительного состояния
- Самостоятельно изменять дозу назначенного препарата или схему лечения
- Испытывать стресс. Для контроля психоэмоционального состояния стараться избегать конфликтных ситуаций
- Физические нагрузки с перенапряжением верхнего плечевого пояса (подъем тяжестей, перенос груза и т. п.)

Без постоянного лечения гипертензия станет причиной:

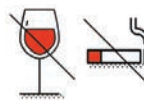


Это нужно знать

Факторы риска, способствующие развитию гипертензии:

- Длительные стрессы
- Лишний вес
- Употребление алкоголя
- Курение
- Избыток соли в пище
- Гиподинамия
- Возраст после 35 лет
- Заболевание сахарным диабетом
- Менопауза у женщин
- Наследственность

ЧТО ДЕЛАТЬ



Адекватный образ жизни

Необходимо максимально исключить факторы риска, которые могут спровоцировать гипертензию



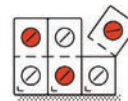
Домашний мониторинг АД

Людям с одним фактором риска и более нужно регулярно измерять АД ☞ стр. 26



Запись на прием к врачу

Если два раза подряд с интервалом в 20 минут были зафиксированы цифры артериального давления < 140/90 мм рт. ст., то нужно срочно обратиться к терапевту или кардиологу для подбора лечения**



Постоянный прием назначенных препаратов

Понижающие давление препараты необходимо принимать пожизненно, даже если самочувствие нормализовалось. Самовольная отмена или самостоятельная корректировка дозы и схемы лечения могут привести к опасным для жизни осложнениям



Срочный вызов скорой помощи

Высокое АД
 ▶ с головкружением и головной болью
 ▶ с сердцебиением и колющей болью в области сердца
 ▶ с жаром, потливостью
 ▶ с нарушением зрения, тошнотой, рвотой
 ▶ с потерей сознания (в редких случаях)
 сигнализируют о развитии гипертонического криза. До приезда скорой помощи нужно растегнуть тесную одежду, принять горизонтальное положение и постараться успокоиться

Нормальное давление до 140/90
 Оптимальное давление

120/80*

САД ДАД
 САД (систолическое артериальное давление, «верхнее» давление) — давление крови на стенки сосудов в момент сокращения сердца

ДАД (диастолическое артериальное давление, «нижнее» давление) — давление крови на стенки сосудов в момент расслабления сердца

*Важно

Целевой уровень артериального давления (АД) при гипертензии должен быть 120/80 мм рт. ст.
 • у больных сахарным диабетом — не выше 140/90 мм рт. ст.
 • у больных старше 80 лет — не выше 150/90 мм рт. ст.

** Внимание

Гипертоникам при дважды зафиксированных цифрах высокого АД нужно срочно принять назначенный для такого случая препарат, чтобы избежать гипертонического криза. Также больным гипертензией рекомендуется корректировать схему лечения со своим лечащим врачом не реже чем раз в полгода

- **Рисунок 2.** Образовательные материалы для пациентов с АГ (фрагмент 2)
 ● **Figure 2.** Educational materials for patients with AH (fragment 2)

ДОМАШНЕЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

ЧТО ТАКОЕ

Людям с риском развития артериальной гипертензии и в возрасте после 35 лет ☞ стр. 24 необходимо периодически измерять АД (артериальное давление)

В домашних условиях измерить артериальное давление наиболее удобно с помощью полуавтоматического электронного тонометра. Их применение не требует предварительного обучения и позволяет получить точные данные АД путем нажатия одной кнопки

Важно

Перед первым использованием и далее раз в полгода автоматические или полуавтоматические тонометры с дисплеями необходимо калибровать согласно инструкции и проверять точность измерения в сравнении с данными, полученными с помощью ручного тонометра

ЧТО ДЕЛАТЬ



РЕКОМЕНДОВАНО

- Перед измерением АД внимательно прочтите инструкцию по пользованию тонометром. От правильного обращения с устройством зависит качество измерения и точность его результатов
- При измерении АД замеры следует делать 2 раза в день, в одно и то же время суток, а также в случае плохого самочувствия
- При первичном измерении следует определить АД на обеих руках и в дальнейшем измерять АД на той руке, где давление было выше (разница АД на руках до 10–15 мм рт. ст. считается нормой)

НЕ РЕКОМЕНДОВАНО

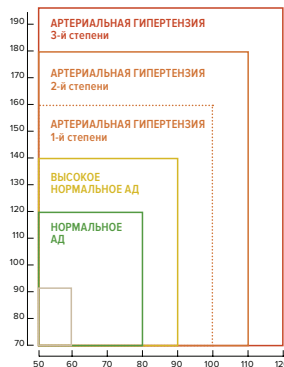
- Курить и пить кофеиносодержащие или алкогольные напитки в течение одного часа до измерения АД
- Измерять АД при сильных позывах к мочеиспусканию. Полный мочевого пузыря способствует увеличению АД в среднем на 10 мм рт. ст.
- Разговаривать и двигаться во время измерения. Разговор способствует увеличению показателей на 6–7 мм рт. ст.

Внимание

Высокое АД от нескольких часов до нескольких дней:

- с головкружением и головной болью
- с сердцебиением и колющей болью в области сердца
- с жаром, потливостью
- с нарушением зрения, тошнотой, рвотой
- с потерей сознания (в редких случаях)

сигнализируют о развитии гипертонического криза и требуют немедленного вызова скорой помощи



- Срочный вызов дежурного врача для немедленного снижения АД под врачебным контролем. В противном случае существует большой риск поражения мозга, сердца, сосудов, почек
- Запись на прием к терапевту в ближайшее время. Срочно исключить факторы риска развития гипертензии. Продолжить домашнее мониторирование АД
- Посещение терапевта один раз в год. Исключить факторы риска, чтобы предотвратить возможную гипертензию
- Диспансеризация один раз в три года. Исключить факторы риска, для предотвращения возможной гипертензии
- Может быть вариантом нормы. При наличии таких симптомов, как болевой синдром, нарушения дыхания или сознания, нужно вызвать скорую помощь. До приезда медиков примите горизонтальное положение, приподняв ноги выше уровня груди

ных пациентов с АГ оценивалось посредством анализа результатов групп 1 и 2 (табл. 3).

По всем оцениваемым критериям в обеих группах отмечен прирост показателей. Улучшение показателей медицинской грамотности в группе 1 составило 25,0%, в группе 2 – 80,0% ($p > 0,05$). Статистически значимые различия для показателей регулярности измерений АД в группе 1 составили 266,7% ($p < 0,05$), в группе 2 – 600,0% ($p < 0,0005$). Статистически значимыми можно

считать и показатели приверженности к лечению в группе 3, пациенты которой использовали для домашнего мониторинга АД медицинские гаджеты, – +1000,0% ($p < 0,005$). В группе 1, в которой домашнее мониторирование АД проводилось при помощи СКАД, прирост составил 100,00% ($p > 0,05$), что можно интерпретировать как результат маленькой выборки ($n = 15$) и, несомненно, требует проведения РКИ с большим количеством пациентов.

● **Таблица 2.** Динамика показателей артериального давления по группам

● **Table 2.** Changes in blood pressure values by groups

Показатель	Параметр	Группа 1			Группа 2			Группа 3			Группа 4		
		Исходно	Через 6 мес.	Изменение	Исходно	Через 6 мес.	Изменение	Исходно	Через 6 мес.	Изменение	Исходно	Через 6 мес.	Изменение
Клиническое САД, мм рт. ст.	N	15	13	13	15	14	14	15	15	15	15	15	15
	mean	141	133	-7,9	145	135	-9,8	141	131	-10,0	143	127	-16,0
	sd	3,5	4,2	4,3	3,0	3,7	5,0	3,0	4,8	5,0	3,3	3,4	4,5
	95% CI	(139,0; 143,0)	(130,5; 135,5)	(-10,6; -5,3)	(143,4; 146,6)	(132,9; 137,1)	(-12,7; -6,9)	(139,3; 142,7)	(128,4; 133,6)	(-12,8; -7,2)	(141,2; 144,8)	(125,1; 128,9)	(-18,5; -13,5)
	min	138	125	-15	140	128	-20	138	125	-18	138	125	-23
	max	148	138	-2	148	138	-4	148	138	-2	148	138	-7
	p50	140	135	-10	146	136,5	-8	140	131	-11	142	126	-15
	p25	138	130	-11	142	132	-10	138	126	-13	140	125	-21
	p75	142	136	-3	148	138	-7	144	136	-6	146	127	-13
	P (внутригр.)	< 0,0001											
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	N	15	13	13	15	14	14	15	15	15	15	15	15
	mean	81	79	-2,1	80	78	-2,1	82	78	-4,0	81	77	-4,0
	sd	2,1	3,7	3,6	2,1	2,6	2,5	2,0	3,5	3,8	2,3	3,4	3,9
	95% CI	(79,8; 82,2)	(76,8; 81,2)	(-4,3; 0,1)	(78,9; 81,1)	(76,5; 79,5)	(-3,5; -0,6)	(80,9; 83,1)	(76,0; 80,0)	(-6,1; -1,9)	(79,7; 82,3)	(75,1; 78,9)	(-6,2; -1,8)
	min	78	73	-7	78	74	-6	78	73	-11	78	73	-9
	max	84	84	6	84	81	2	84	83	2	84	83	4
	p50	81	80	-2	80	78,5	-3	82	79	-4	80	76	-5
	p25	79	75	-5	78	75	-4	80	75	-7	79	74	-7
	p75	83	82	-1	82	80	0	84	81	0	84	80	-1
	P (внутригр.)	< 0,05			< 0,005								

● **Таблица 3.** Сравнение показателей приверженности к лечению артериальной гипертензии при самостоятельном контроле артериального давления и дистанционном мониторинге артериального давления

● **Table 3.** Comparison of indicators of adherence to AH treatment when using self-monitoring of blood pressure and remote blood pressure monitoring

Показатель	Группа 1 (n = 15)				Группа 2 (n = 15)			
	Исходно	Через 6 мес.	Прирост, %	P (McNemar)	Исходно	Через 6 мес.	Прирост, %	P (McNemar)
Медицинская грамотность	4 (26,7%)	5 (33,3%)	+25,0	> 0,05	5 (33,3%)	9 (60,0%)	+80,0	> 0,05
Наличие личного тонометра	12 (80,0%)	15 (100,0%)	+25,0	> 0,05	9 (60,0%)	13 (86,7%)	+44,4	> 0,05
Регулярность измерений АД (не реже раза в неделю)	3 (20,0%)	11 (73,3%)	+266,7	< 0,05	2 (13,3%)	14 (93,3%)	+600,0	< 0,0005
Приверженность (шкала Мориски – Грина)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	+100,0	> 0,05	1 (6,7%)	11 (+73,3)	+1000,0	< 0,005

Таким образом, и СКАД, и ДМАД могут способствовать улучшению исследуемых показателей в отношении регулярного домашнего мониторингирования АД. Однако ДМАД в два раза эффективнее СКАД. Предположительно такие результаты могут быть связаны с тем фактом, что программа ДМАД подразумевала дополнительный контроль медиками с инициированием телефонной связи с пациентом в случае пропуска очередного измерения, тогда как в группе, применяющей методику СКАД, замеры АД выполнялись исключительно из волевых побуждений пациентов. Также ДМАД способствовал десятикратному увеличению показателей приверженности к лечению у пациентов с АГ, что подтверждает дополнительное преимущество применения телемедицинских технологий для самостоятельного контроля АД.

Для оценки влияния дополнительного образования у амбулаторных пациентов с АГ отдельно сравнивались суммарные результаты групп 1 и 2 и групп 3 и 4 (табл. 4).

Обеспечение пациентов с АГ дополнительными ОМ способствовало улучшению показателей медицинской грамотности на 120,0% ($p < 0,0005$), тогда как в контрольной группе (суммированные результаты групп 1 и 2) – на 90,0% ($p < 0,005$). Существенных различий в отношении частоты приобретения личных измерительных приборов и выполнения замеров АД при оценке результатов групп 1 и 2, пациенты которых не получали дополнительные ОМ, и групп 3 и 4, где предполагалась выдача ОМ, не отмечено: +50,0% и +47,1% соответственно для критерия «наличие личного тонометра» ($p < 0,005$); +400,0% и +383,3% соответственно для критерия «регулярность измерения АД» ($p < 0,0001$). Однако прирост приверженных пациентов в группах без дополнительного образования составил 650,0% ($p < 0,005$), тогда как в группах, пациентам которых выдавались ОМ, приблизительно в два раза выше – 1150,00% ($p < 0,0001$).

Таким образом, дополнительное образование амбулаторных пациентов с АГ способствовало повышению в два раза приверженности к лечению вне зависимости от выбранной методики домашнего мониторингирования АД – СКАД или ДМАД, что способствовало лучшему достижению целевых показателей АД: средний показатель уровня САД в группах 1 и 2 составил 134 мм рт. ст., тогда как в группах 3 и 4 на 5 мм рт. ст. ниже – 129 мм рт. ст.; ДАД в группах 1 и 2 – 78,5 мм рт. ст., в группах 3 и 4 – 77,5 мм рт. ст.

Также было отмечено, что за время исследования отказались от табакокурения три пациента (5,3%), участвовавшие в программах с дополнительным образованием (группы 3 и 4). В группах 1 и 2 подобные результаты не были зафиксированы.

В результате проведенного исследования на основании полученных данных (табл. 5) был сформирован рейтинг мер повышения приверженности к лечению у амбулаторных пациентов с АГ.

Наименьшее влияние на приверженность к лечению у пациентов с АГ оказала классическая методика домашнего мониторингирования АД – СКАД (+13,3%). Дополнительное образование в сочетании с ДМАД привнесло наиболее значимый вклад в улучшение показателей приверженного лечения АГ (+93,3%), тогда как выдача ОМ в сочетании со СКАД – 73,3%. Отдельно внедрение современных технологий способствовало приросту показателей приверженности на 86,7% ($p < 0,0001$).

Таким образом, можно предположить, что максимального влияния на приверженное лечение АГ у пациентов с наличием модифицируемых факторов риска возможно достичь при внедрении в амбулаторную практику целого комплекса доступных мер. Однако внедрение в повседневную практику ДМАД носит ряд ограничений, связанных с дополнительной экономической нагрузкой и отсутствием утвержденной методологии, тогда как обеспечение лечебно-профилактических учреждений печатными ОМ для пациентов не требует дополнительной разработки методологии и существенно дешевле стоимости современных измерительных приборов АД.

Группе пациентов 4 ($n = 15$), в программу наблюдения которой вошли все исследуемые методы повышения приверженности к лечению пациентов с АГ: участие в исследовании, «стратегия одной таблетки», повышение медицинской грамотности, использование медицинских гаджетов, дистанционный контроль медиками результатов домашнего мониторингирования, по завершении программы исследования было предложено оценить по 5-балльной шкале влияние каждого из методов повышения комплаенса. Так, по субъективной оценке пациентов наибольшее влияние на желание лечиться имели прием фиксированной комбинации (ФК) (средний балл 4,81); дополнительное образование (ОМ) (4,31); дистанционный

● **Таблица 4.** Сравнение показателей приверженности к лечению артериальной гипертензии в зависимости от проведения дополнительного образования у пациентов

● **Table 4.** Comparison of indicators of adherence to AH treatment depending on the additional training of patients

Показатель	Группы 1 и 3 ($n = 30$)				Группы 2 и 4 ($n = 30$)			
	Исходно	Через 6 мес.	Прирост, %	P (McNemar)	Исходно	Через 6 мес.	Прирост, %	P (McNemar)
Медицинская грамотность	10 (33,3%)	19 (63,3%)	+90,0	$< 0,005$	10 (33,3%)	22 (73,3%)	+120,0	$< 0,0005$
Наличие личного тонометра	20 (66,7%)	30 (100,0%)	+50,0	$< 0,005$	17 (56,7%)	25 (83,3%)	+47,1	$< 0,005$
Регулярность измерений АД (не реже раза в неделю)	5 (16,7%)	25 (83,3%)	+400,0	$< 0,0001$	6 (20,0%)	29 (96,7%)	+383,33	$< 0,0001$
Приверженность (шкала Мориски – Грина)	2 (6,7%)	15 (50,0%)	+650,0	$< 0,005$	2 (6,7%)	25 (83,3%)	+1150,0	$< 0,0001$

● **Таблица 5.** Сравнение результатов исследования по группам
 ● **Table 5.** Comparison of the study results by groups

Показатель	Точка оценки	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 15)	P
САД, мм рт. ст.	Исходно	141	145	141	143	< 0,005
	Через 6 мес.	133 (-4,3%)	137 (-5,5%)	131 (-7,1%)	127 (-11,2%)	< 0,0001
ДАД, мм рт. ст.	Исходно	81	80	81	82	< 0,05
	Через 6 мес.	79 (-2,5%)	78 (-2,5%)	77 (-4,9%)	78 (-4,8%)	> 0,05
Медицинская грамотность	Исходно	4 (26,7%)	5 (33,3%)	6 (40,0%)	5 (33,3%)	> 0,05
	Через 6 мес.	5 (33,3%)	9 (60,0%)	14 (93,3%)	13 (86,7%)	< 0,005
Наличие личного тонометра	Исходно	12 (80,0%)	9 (60,0%)	8 (53,3%)	8 (53,3%)	> 0,05
	Через 6 мес.	15 (100,0%)	13 (86,7%)	15 (100,0%)	12 (80,0%)	> 0,05
Регулярность измерений АД (не реже раза в неделю)	Исходно	3 (20,0%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	> 0,05
	Через 6 мес.	11 (73,3%)	14 (93,3%)	14 (93,3%)	15 (100,0%)	> 0,05
Приверженность (шкала Мориски – Грина)	Исходно	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	> 0,05
	Через 6 мес.	2 (13,3%)	11 (73,3%)	13 (86,7%)	14 (93,3%)	< 0,001
Количество осложнений АГ, повлекших очный осмотр врача	Исходно	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	> 0,05
	Через 6 мес.	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	> 0,05

врачебный контроль (4,12); участие в исследовании (3,37); использование медицинских гаджетов (2,81).

В завершение пациентам, получившим дополнительные ОМ с информацией о заболевании (группы 2 и 4), было предложено оценить вклад в улучшение домашнего мониторинга АД. В 72,4% случаев пациентами была отмечена удобная и доступная подача информации, а в 89,7% предоставленный материал был оценен как полезный для понимания своего заболевания и его лучшего контроля. После 6 мес. исследования у данных пациентов уровень самоконтроля АД увеличился с 20,0 до 96,7%, приверженность к лечению с 6,7 до 83,3%.

Таким образом, разработанные ОМ для пациентов с АГ потенциально могут улучшать показатели приверженности к лечению и, следовательно, способствовать лучшему достижению целевых показателей АД вне зависимости от применения телемедицинских технологий среди амбулаторных пациентов с АГ и наличия модифицируемых факторов риска в условиях низкой приверженности.

ВЫВОДЫ

Наиболее значимое влияние на желание пациентов с АГ следовать рекомендованному лечению оказали назначение ФК (средний балл 4,81 из 5); выдача дополнительных ОМ (4,31); дистанционный контроль за резуль-

татами домашнего мониторинга АД со стороны медицинских работников (4,12) и участие в наблюдательной программе исследования (3,37); наименее значимое – использование медицинских гаджетов (2,81). При этом наибольшее снижение АД отмечено в группе больных АГ с применением ДМАД и дополнительного образования пациентов, наименьшее – в группе СКАД.

В условиях дефицита времени в рамках амбулаторного приема важное значение имеет предоставление информационных материалов пациентам для самостоятельного изучения. Внедрение телемедицинских технологий в формате использования медицинских гаджетов с возможностью телеметрической передачи результатов самостоятельных замеров АД не были оценены пациентами как значимые методы в повышении приверженности к лечению, однако такие технологии позволяют врачу быть доступнее, а значит, положительно влиять на соблюдение режима лечения пациентов с АГ в условиях низкой приверженности. Внедрение в повседневную практику ДМАД требует разработки методологии и дополнительных финансовых затрат, тогда как выдача лечащим врачом ОМ во время очного приема является менее ресурсозатратным методом повышения приверженности к лечению пациентов с АГ в амбулаторных условиях.

Поступила / Received 24.11.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2021
 Принята в печать / Accepted 13.12.2021

Список литературы

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
3. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic

Интеллектуальное снижение у больных шизофренией с коморбидными сахарным диабетом II типа и алкоголизмом

Г.П. Костюк¹, <https://orcid.org/0000-0003-4320-3644>, pkb1@zdrav.mos.ru

Д.И. Черепяхин¹, <https://orcid.org/0000-0001-6489-9623>, dimadimacher@gmail.com

П.В. Аронов², <https://orcid.org/0000-0001-6881-1641>, info@fnkc-fmba.ru

Г.Н. Бельская³, <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

И.А. Никифоров², <https://orcid.org/0000-0002-4991-663X>, narkolog.ipk@mail.ru

¹ Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 2

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

Коморбидные состояния в общей психопатологической практике в равной степени нуждаются в исследованиях как в области психиатрии и наркологии, так и в разработке вопросов социальной практики в отношении психических больных. Существует мнение о том, что коморбидные психические патологии встречаются даже чаще, чем «чистые» формы заболеваний. В большинстве случаев коморбидных состояний медицинское сообщество все чаще встречает клинические ситуации, где «классические» симптомы и синдромы деформируются, взаимно переплетаются и, накладываясь на актуальную социальную ситуацию пациента, приобретают «нереальный причудливый характер». Шизофрения на этапе становления современной психиатрии остается одной из наиболее актуальных ее проблем. На сегодняшний день в общей популяции больных насчитывается 1,1% мужчин и 1,9% женщин. Расстройства шизофренического спектра часто сочетаются с рядом хронических патологий, которые усиливают негативное влияние на нейро-когнитивную сферу человека. Одними из главных проблем современного урбанизированного общества являются сахарный диабет II типа и алкоголизм. Усиливая негативное влияние на когнитивные способности человека, они ускоряют процесс распада личности и его социального функционирования. Интеллектуальный уровень пациентов с теми хроническими заболеваниями, которые требуют от больных активного и осознанного участия в процессе лечения и социального функционирования, способен в значительной степени повлиять на способность больного к обучению, самостоятельному ведению заболевания, установления высокого уровня комплаенса и, как следствие, на эффективность проводимой терапии. Внимательное изучение состояния интеллекта пациентов с коморбидной патологией приведет к улучшению социальной адаптации пациента, более внимательному отношению к своему соматическому здоровью и уменьшит риск инвалидизации трудоспособного населения.

Ключевые слова: коморбидность, шизофрения, сахарный диабет II типа, алкоголизм, интеллект

Для цитирования: Костюк Г.П., Черепяхин Д.И., Аронов П.В., Бельская Г.Н., Никифоров И.А. Интеллектуальное снижение у больных шизофренией с коморбидными сахарным диабетом II типа и алкоголизмом. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):26–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-26-34>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intellectual decline in patients with schizophrenia with comorbid type II diabetes mellitus and alcoholism

Georgy P. Kostyuk¹, <https://orcid.org/0000-0003-4320-3644>, pkb1@zdrav.mos.ru

Dmitriy I. Cherepakhin¹, <https://orcid.org/0000-0001-6489-9623>, dimadimacher@gmail.com

Pavel V. Aronov², <https://orcid.org/0000-0001-6881-1641>, info@fnkc-fmba.ru

Galina N. Belskaya³, <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

Igor A. Nikiforov², <https://orcid.org/0000-0002-4991-663X>, narkolog.ipk@mail.ru

¹ Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1; 2, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies; 28, Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Comorbid conditions in general psychopathological practice need equally research in the field of psychiatry and narcology, as well as the development of issues of social practice in relation to mental patients. There is an opinion that comorbid mental

pathologies are even more common than “pure” forms of diseases. In most cases of comorbid conditions, the medical community increasingly encounters clinical situations where “classic” symptoms and syndromes are deformed, mutually intertwined and, superimposed on the actual social situation of the patient, acquire an “unreal fancy character”.

Schizophrenia remains one of the most urgent problems at the stage of modern psychiatry formation. Up to date there are 1.1% of men and 1.9% of women in the general population of patients. Schizophrenic spectrum disorders are often combined with a number of chronic pathologies that increase the negative impact on the neuro-cognitive sphere of a person. One of the main problems of modern urbanized society is type II diabetes and alcoholism. By increasing the negative impact on a person's cognitive abilities, they accelerate the process of disintegration of personality and its social functioning. The intellectual level of patients with those chronic diseases that require patients to actively and consciously participate in the treatment process and social functioning can significantly affect the patient's ability to learn, independently manage the disease, establish a high level of compliance and, as a result, the effectiveness of therapy. An attentive study of the issue of the state of intelligence of patients with comorbid pathology will lead to an improvement in the patient's social adaptation, a more careful attitude to their somatic health and reduce the risk of disability of the able-bodied population.

Keywords: comorbidity, schizophrenia, type II diabetes, alcoholism, mentality

For citation: Kostyuk G.P., Cherepakhin D.I., Aronov P.V., Belskaya G.N., Nikiforov I.A. Intellectual decline in patients with schizophrenia with comorbid type II diabetes mellitus and alcoholism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):26–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-26-34>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ литературы последних лет касательно коморбидных расстройств в психиатрической практике опирается на несколько важных направлений современной науки. Коморбидные состояния в общей психопатологической практике в равной степени нуждаются как в исследованиях в области психиатрии и наркологии, так и в разработке вопросов социальной практики в отношении психических больных [1]. Коморбидные формы психической патологии занимают значимое место в общей структуре психических заболеваний. Такие формы отличаются своеобразием клинических проявлений и особенностями течения [2].

Вопрос о коморбидности в научной медицинской литературе, посвященной психиатрии и наркологии, составляет одну из главных проблем нынешних клинко-патологических моделей [3]. Данное медицинское понятие уже более 50 лет употребляется в лексиконе научного сообщества. В отечественной литературе впервые понятие «коморбидный» использовал Н.А. Бохан в своих работах о сочетанных формах алкогольной аддикции и органического поражения головного мозга [1]. С начала 80-х гг. XX в. стало формироваться понятие о пациентах «двойного диагноза» [4]. Перед научным сообществом были поставлены 3 основные проблемы:

1. В 1990 г. D.A. Regier сформировал первую проблему, которая заключалась в том, что тяжелые психические расстройства в более чем половине случаев сочетаются со злоупотреблениями различными психоактивными веществами.

2. Социальная отягощенность у пациентов двойного диагноза, ставшая актуальной к концу 90-х гг.: увеличение госпитализаций, бродяжничества, агрессии к обществу, числа судимостей, связанных с социальной опасностью.

3. Монотерапия психических заболеваний и аддитивных расстройств, которая применяется повсеместно. Отсутствие комплексного подхода к терапии приводит

к тому, что у пациента теряется приверженность к лечению ввиду неясности проводимых лечебных реабилитационных мероприятий [1].

Существует мнение о том, что коморбидные психические патологии встречаются даже чаще, чем «чистые» формы [4]. В большинстве случаев коморбидных состояний по образному замечанию А. Росс в 1986 г. медицинское сообщество все чаще встречает клинические ситуации, где «классические» симптомы и синдромы деформируются, взаимно переплетаются и, накладываясь на актуальную социальную ситуацию пациента, приобретают «нереальный причудливый характер» [5]. Эпидемиологические данные, полученные в течение последних лет, свидетельствуют о том, что существует прямая корреляция между случаями злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) и психическими расстройствами [6]. Исследования указывают на устойчивые структурные связи, возникновение которых определяется этиологическими факторами, возрастом пациента, его социальной ситуацией и качеством жизни [7].

Шизофрения на этапе становления современной психиатрии остается одной из наиболее актуальных ее проблем. На сегодняшний день в общей популяции больных насчитывается 1,1% мужчин и 1,9% женщин. Средний показатель возраста начала составляет 15–25 лет для мужчин и 25–35 лет для женщин [8–12].

По частоте диагностики эндогенные расстройства занимают второе место после расстройств невротического уровня [13–16]. Один из главных социальных факторов, который несет за собой эндогенное расстройство, – это высокая вероятность потери трудоспособности. При этом отмечается увеличение количества больных шизофренией среди населения при невысоком росте заболеваемости или без него, а также отсутствие существенных сдвигов в показателях трудоспособности больных [17–21].

В связи с тем, что шизофрения чаще всего затрагивает людей молодого, репродуктивного возраста и имеет характер хронической патологии, это заболевание явля-

ется наиболее дорогостоящим расстройством, регистрируемым в психиатрических службах [22–24]. В Российской Федерации затраты на лечение и реабилитацию больных шизофренией составляют 4980 млн. руб. в год или 0,2% ВВП, в Москве – 0,3% валового регионального продукта [25–28].

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Расстройства шизофренического спектра часто сочетаются с рядом хронических патологий, которые усиливают негативное влияние на нейро-когнитивную сферу человека. Одними из главных проблем современного урбанизированного общества являются сахарный диабет II типа (СД II типа) и алкоголизм. Усиливая негативное влияние на когнитивные способности человека, они ускоряют процесс распада личности и его социального функционирования.

Больные шизофренией чаще всего используют алкоголь в целях улучшения субъективного состояния, постоянно повышая дозы выпиваемого спиртного в связи с нарастающей толерантностью к алкоголю. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 5,9% населения мира умирает от алкоголизма [29]. Свежие научные данные гласят, что кратковременное употребление алкоголя также ведет к необратимым органическим изменениям головного мозга [30–32]. Алкогольная зависимость приводит к различным заболеваниям головного мозга, которые, в свою очередь, приводят к нарушению когнитивных функций человека. Остается не совсем понятным то, как влияет алкоголь на шизофренический процесс и патопластику заболевания в целом. По мнению ряда авторов, больные шизофренией имеют предрасположенность к формированию зависимости от психоактивных веществ в связи с наличием сходных генетических маркеров, низкого социально-экономического статуса и когнитивного дефицита [33]. Практически все исследователи сходятся на том, что сочетание алкоголизма и шизофрении в целом негативно сказывается на клинической картине заболевания [34, 35]. Известно, что когнитивное функционирование, сохранность интеллектуально-мнестической сферы имеют крайне важное значение для лечения и реабилитации больных шизофренией [36]. Показано также, что тяжесть и тип когнитивных нарушений могут служить достаточно надежным прогностическим фактором эффективности и экономичности терапевтических и реабилитационных усилий, что справедливо и для больных шизофренией с коморбидной патологией в виде синдрома зависимости от алкоголя [37]. Ряд авторов сообщает о выраженном ухудшении когнитивного функционирования у больных шизофренией с синдромом зависимости от алкоголя, по сравнению с пациентами без коморбидной патологии. Отмечены выраженные нарушения основных характеристик внимания, памяти, зрительно-пространственных когнитивных способностей, перцептивной организации [38–40]. Однако согласно другим данным, больные шизофренией, коморбидной с алкогольной зависимостью, могут в отдельных случаях

демонстрировать лучшее когнитивное функционирование, чем больные шизофренией без склонности к употреблению психоактивных веществ [41–45].

Не стоит забывать, что часто «бок о бок» с эндогенным процессом сосуществует сахарный диабет II типа. СД II типа – это тяжелое метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов, и сопровождающееся поражением различных органов-мишеней [46]. В результате метаболических нарушений при СД II типа, вызванных гипергликемией, формируются расстройства различных органов и систем организма, в т. ч. и центральной нервной системы, что проявляется клинически значимой когнитивной дисфункцией [47–51].

В конце XX в. заболеваемость сахарным диабетом II типа у больных шизофренией оценивалась в 14,9%, что примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции [52, 53]. Распространенность сахарного диабета у этого контингента больных составляет от 11 до 18% [54, 55]. Согласно данным Международной Диабетической Федерации, в 2013 г. зарегистрировано 381 млн. больных сахарным диабетом, из них около 90% случаев – больные диабетом II типа [56]. Заболеваемость сахарным диабетом быстро увеличивается, и к 2030 г. это число, по оценкам отечественных и зарубежных авторов, вырастет почти в два раза [57]. Имеется ряд работ, подтверждающих снижение когнитивных функций у больных сахарным диабетом II типа [58, 59]. Связано ли развитие когнитивной дисфункции с прямым действием повышенного уровня глюкозы в крови или же с гиперинсулинемией при сахарном диабете в настоящее время достоверно не изучено. В развитии когнитивного дефицита при сахарном диабете II типа играют роль такие факторы, как гипергликемия, оксидативный стресс, системное воспаление, микроангиопатия, гипогликемические и кетоацидотические эпизоды, а также коморбидные состояния (артериальная гипертензия, атеросклероз). В США недавно опубликованное исследование выявило частоту данного расстройства у больных шизофренией, которая составила 14,9%. Исследование, проведенное в Японии, содержит данные о распространенности сахарного диабета среди больных шизофренией – 8,8% [60–62]. Таким образом, частота развития диабета при шизофрении в среднем в 4–6 раз выше, чем в общей популяции.

Причины развития сахарного диабета на сегодняшний день окончательно не ясны. Полагают, что развитие СД II типа напрямую связано с приемом поддерживающей нейролептической терапии. Формированию метаболических осложнений предшествует возникновение таких побочных явлений, как увеличение массы тела, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемии, которые ведут к формированию метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) типа 2.

Результаты некоторых исследований указывают на высокую коморбидность шизофрении и СД II типа, связывая ее с применением антипсихотических препаратов [63, 64]. В свете современных представлений о еди-

ной нейроиммуноэндокринной регуляции физиологических функций актуальным становится изучение влияния антипсихотической терапии на механизмы поддержания гомеостаза [65–67]. В настоящее время распространенность метаболических нарушений среди больных, получающих антипсихотическую терапию, принимает масштабы эпидемии [68, 69].

В первые десятилетия нейролептической эры у больных шизофренией описывались единичные случаи СД II типа. Его проявление при этом эндогенном заболевании трактовалось как осложнение психофармакотерапии, СД II типа у больных шизофренией обозначался как фенотиазиновый или нейролептический диабет [70, 71]. В последующем проявление этого эндокринного заболевания у больных шизофренией объяснялось наличием скрытой наследственной предрасположенности [72].

Клиническая картина пациентов с шизофренией, коморбидной с сахарным диабетом, имеет свои особенности, которые следует четко дифференцировать, чтобы проводить адекватное лечение. Клиническая картина психического заболевания зависит от частоты декомпенсации сахарного диабета. Чем чаще декомпенсация, тем длительнее галлюцинаторно-бредовые приступы, тем быстрее формируется апатобулический дефект и органическое слабоумие. В аффективной сфере в основном преобладают смешанные состояния: депрессия с угрюмым, ворчливо-раздражительным, мрачным настроением и ожесточенностью, дисфория, эйфория, маниакальные и депрессивные состояния со злобностью, депрессивно-апатические состояния, астенические депрессии. Также часто отмечается лабильность настроения с быстрыми и беспричинными переходами от одного эмоционального состояния к другому [73].

Следует отметить достаточно быстрое нарастание негативной симптоматики. Усиливаются проявления психоорганического синдрома, для которого характерны расстройства памяти, снижение интеллекта с выраженным нарушением осмысления и критического отношения к своему состоянию. У больных выпадают приобретенные знания, мышление замедляется и становится поверхностным. В итоге в аффективной сфере начинают преобладать черты эмоциональной вялости и тупости. Нарастает социальная дезадаптация и инвалидизация.

В научных работах последних лет проблеме нейрокогнитивного дефицита уделено огромное внимание, но зачастую статистические данные, направленные на изучение данной проблемы, остаются противоречивыми, при этом характер и направленность нейрокогнитивных нарушений являются во многом неизученными. К слову, большая когорта исследований приходит к выводу о том, что коморбидность сахарного диабета II типа и алкоголизма у больных шизофренией в целом негативно сказывается на клинической картине заболевания [37, 38, 74–76]. Исходя из вышесказанного, сохранность интеллектуально-мнестической сферы имеет крайне важное значение для лечения и реабилитации больных шизофренией [39, 40, 77]. В исследованиях было показано, что тяжесть и тип когнитивных нарушений могут служить

достаточно надежным прогностическим фактором эффективности и экономичности терапевтических и реабилитационных усилий, что справедливо и для больных шизофренией с коморбидной патологией в виде синдрома зависимости от алкоголя и сахарного диабета II типа [78].

Основываясь на вышесказанном, логично сделать вывод о том, что интеллектуальный уровень пациентов с теми хроническими заболеваниями, которые требуют от больных активного и осознанного участия в процессе лечения и социального функционирования, может в значительной степени повлиять на способность больного к обучению, самостоятельному ведению заболевания, установлению высокого уровня приверженности к лечению и, как следствие, на эффективность проводимой терапии. Изучению интеллектуальной сферы пациентов двойного диагноза, в т. ч. СД II типа и алкоголизма, посвящено много работ, однако научные данные об исследовании интеллекта данной категории пациентов остаются довольно немногочисленными. Главной причиной столь малого количества данных является тот факт, что исследования сильно затруднены проведением тестирований и анализом полученных данных. Например, у больных СД II типа, получающих инсулин, был выявлен несколько меньший IQ (за счет снижения преимущественно вербального IQ), по сравнению со здоровыми лицами того же пола, возраста и социального класса, причем малая часть этих различий была связана с перенесенными повторными тяжелыми гипогликемиями, гораздо большее значение авторы придают социальному влиянию СД II типа [79]. Стоит отметить, что в одном из отечественных исследований проводилась оценка невербального интеллекта у больных СД II типа, при этом разницы в балльной оценке невербального интеллекта у больных СД с энцефалопатией (которая расценивалась авторами как «диабетическая») и без нее найдено не было, а уровень интеллекта в целом находился в «хорошей норме» [80].

В исследовании А.А. Кирпиченко, посвященном мнестико-интеллектуальному изменению личности при разной степени синдрома алкогольной зависимости, прослеживается явная корреляция между стадией алкогольной зависимости и снижением уровня интеллектуальных способностей [81–84]. Исследование проводилось среди женщин (средний возраст – 40 лет), имеющих среднее образование и, как правило, без постоянного заработка. Для улучшения точности и качества исследования применялись прогрессивные матрицы Равена. Согласно исследованию степень 5 (интеллектуальный дефект) установлена в 2% случаев, интеллект ниже среднего (степень 4) выявлен у 40% испытуемых. В контрольных случаях степени 4 и 5 интеллектуальной недостаточности не установлены. Степень 3 (средний интеллект) установлена у испытуемых в 45% случаев, у контроля – в 33%. Интеллект выше среднего выявлен у 13% испытуемых (степень 2) и у 62% в контрольных случаях. Высокоразвитый интеллект (степень 1) у испытуемых не установлен вовсе, у контрольных – в 5% случаев. По данным автора, наиболее выраженный интеллектуальный дефект наблюдался у лиц, перенесших неоднократно алкогольные психо-

зы. Анализ литературы показывает, что наибольшие изменения личности по алкогольно-органическому типу наблюдались у лиц с интеллектуально-мнестическим снижением ниже среднего в возрасте около 45–50 лет. Для среднего уровня интеллекта (степень 3) характерно преобладание психопатоподобных, эмоционально возбужденных черт личности. Показатели, соответствующие интеллекту выше среднего, были связаны, в основном, с начальным развитием алкогольной зависимости [83, 84].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ публикаций за несколько десятков последних лет касательно коморбидных состояний при шизофрении и изменений интеллектуальной сферы показал, что, несмотря на более внимательное отношение к данной проблеме, обнаружить достоверные данные, детально подтверждающие интеллектуальные особенности у пациентов двойного диагноза, не удается [85]. Осложнены такие исследования множеством различных факторов, трудно поддающихся статистической оценке. Исследования, предоставленные на сегодняшний момент в свободном

доступе, не дают 100% ответа на вопрос, как изменяется и изменяется ли в принципе качество интеллекта у эндогенных пациентов с отягощенностью алкоголизмом и сахарным диабетом II типа. Уделяется мало внимания тем факторам, которые могут влиять на качество исследования и подвергать сомнению полученные результаты. Кроме того, очевиден явный недостаток внимания и, соответственно, исследований в отечественной психиатрии, касающихся проблемы соматического здоровья. Можно сделать вывод о том, что частое сочетание шизофрении с зависимостью от алкоголя и нарушением метаболизма глюкозы при СД II типа предполагает определенную биологическую общность указанных заболеваний [86–89].

Резюмируя, можно сказать о том, что более внимательное изучение вопроса состояния интеллекта пациентов с коморбидной патологией приведет к улучшению социальной адаптации пациентов, более внимательному отношению к соматическому здоровью и уменьшит риск инвалидизации трудоспособного населения.



Поступила / Received 13.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 01.12.2021

Принята в печать / Accepted 07.12.2021

Список литературы

1. Бохан Н.А., Семке В.Я. *Коморбидность в наркологии*. Томск: Издательство Томского университета; 2009. 522 с. Режим доступа: <http://vital.lib.tsu.ru/vital/access/manager/Repository/vtls:000395136>.
2. Hubbard J.R., Martin P.R. *Substance Abuse in the Mentally and Physically Disabled*. 1st ed. Florida: CRC Press; 2001. 326 p. <https://doi.org/10.1201/b14027>.
3. Чернобровкина Т.В., Артемчук А.Ф., Сосин И.К., Никифоров И.А. Проблема коморбидности и современные формы алкогольной болезни (клинико-патогенетический аспект). *Наркология*. 2006;5(12):47–74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27811548>.
4. Andrews G., Henderson S., Hall W. Prevalence, comorbidity, disability and service utilization. Overview of the Australian National Mental Health Survey. *Br J Psychiatry*. 2001;178(2):145–153. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.2.145>.
5. Ball J.C., Ross A. *The effectiveness of methadone maintenance treatment: patients, programs, services, and outcome*. New York: Springer-Verlag; 1991. 283 p. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4613-9089-3>.
6. Crawford V., Clancy C., Crome I. B. Co-existing problems of mental health and substance misuse (dual diagnosis): a literature review. *Drugs: Educ Prev Policy*. 2003;10(1):1–74. <https://doi.org/10.1080/0968763031000072990>.
7. Kertesz S.G., Madan A., Wallace D., Schumacher J.E., Milby J.B. Substance abuse treatment and psychiatric comorbidity: do benefits spill over? Analysis of data from a prospective trial among cocaine-dependent homeless persons. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2006;1:27. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-1-27>.
8. Снежневский А.В. О течении и нозологическом единстве шизофрении (методика и результаты исследования). *Вестник АМН СССР*. 1966;3(3):3–10.
9. Снежневский А.В. *Шизофрения: клиника и патогенез*. М.: Медицина; 1969.
10. Снежневский А.В. (ред.). *Шизофрения: мультидисциплинарное исследование*. М.: Медицина; 1972. 403 с. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/library/books/pogranichnaya-psixiatriya/nosos-et-pathos-schizophreniae-snezhnenskij-a-v>.
11. Bleuler E. Die Prognose der Dementia praecox. *Allgemeine Zeitung Psychiatrie*. 1908;Bd. 65:436–464.
12. Nixon S.J., Hallford H.G., Tivis R.D. Neurocognitive function in alcoholic, schizophrenic, and dually diagnosed patients. *Psychiatry Res*. 1996;64(1):35–45. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(96\)02911-3](https://doi.org/10.1016/0165-1781(96)02911-3).
13. Наджаров Р.А., Тиганов А.С., Смулевич А.Б., Шахматов Н.Ф., Иванов Вл., Морозов Г.В. (ред.). *Шизофрения*. М.: Медицина; 1988.
14. Тиганов А.С. (ред.). *Руководство по психиатрии*. М.: Медицина; 1999. 784 с. Режим доступа: <http://ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/tiganov2.pdf>.
15. Коркина М.В., Лакосина Н.Д., Личко А.Е., Сергеев И.И. *Психиатрия: Учебник для студентов медицинских вузов*. М.: Медпресс-информ; 2004. 576 с. Режим доступа: <https://rykovodstvo.ru/exspl/49657/index.html?page=4>.
16. Попов М.Ю. Теоретические предпосылки концептуализации шизофрении. Сообщение 1. Диагностическое значение фактора прогрессивности. *Российский психиатрический журнал*. 2004;3(3):28–34. Режим доступа: https://www.sinfer.ru/000_uchebniki/04500psihiologia/000_lekcii_psihiologia_10/230.htm.
17. Попов М.Ю. Теоретические предпосылки концептуализации шизофрении. Сообщение 2. Валидность категориального подхода (на примере современных классификаций). *Российский психиатрический журнал*. 2004;4(18):18–24.
18. Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. New York–Berlin: Springer-Verlag; 1972. 704 p. Available at: <https://archive.org/details/lehrbuchderpsychiatrie/page/n9/mode/2up>.
19. Cadoret R.J., King L.J. *Psychiatry in primary care*. Saint Louis: C.V. Mosby Company; 1974. 339 p. Available at: <https://archive.org/details/psychiatry-inprim000cado/page/n5/mode/2up>.
20. Arieti S. (ed.) *American handbook psychiatry*. New York: Basic Book; 1974. 761 p. Available at: <https://archive.org/details/americanhandbook00arie>.
21. Strachorn J.M. *Foundations of clinical psychiatry*. London: Year Book Medical Publishers; 1982. 590 p. <https://doi.org/10.1017/S0007125000113868>.
22. Ястребов В.С., Митихина И.А., Митихин В.Г., Шевченко Л.С., Солохина Т.А. Психическое здоровье населения мира: социально-экономический аспект (по данным зарубежных исследований 2000–2010 гг.). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012;112(2):4–13. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17911821>.
23. Ястребов В.С., Солохина Т.А., Шевченко Л.С., Митихин В.Г., Творогова Н.А., Харьков Т.Л. Экономическая оценка масштаба вложений и потерь вследствие психических заболеваний: методология исследования и социально-экономический прогноз последствий. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009;19(4):21–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13022192>.
24. Ястребов В.С., Солохина Т.А., Шевченко Л.С., Творогова Н.А., Харьков Т.Л., Митихин В.Г. *Экономическая оценка последствий психических заболеваний*. М.: МАКС Пресс; 2009. 32 с. Режим доступа: <http://ncpz.ru/lib/56/book/117/chapter/1>.
25. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю., Еналиев И.Р. Бремя депрессивных расстройств в отечественных психиатрических службах. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010;110(3):77–82. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/3/031997-72982010313>.
26. Гурович И.Я., Любов Е.Б. *Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии*. М.: Медпрактика-М; 2003. 263 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002387295>.
27. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Нарышкин А.В. Контингент пациентов психиатрической больницы (по материалам однодневной переписи). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;23(2):5–14. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/30>.
28. Гурович И.Я. Психиатрические больницы сегодня. *Проблемы и перспективы развития стационарной психиатрической помощи*.

76. Ribbe K., Ackermann V., Schwitulla J., Begemann M., Papiol S., Grube S. et al. Prediction of the risk of comorbid alcoholism in schizophrenia by interaction of common genetic variants in the corticotropin-releasing factor system. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(12):1247–1256. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.100>.
77. Sternberg R.J., Detterman D.K. (eds.). *What is intelligence? Contemporary viewpoints on its nature and definition*. New Jersey: Ablex; 1986.
78. Анастаси А., Урбина С. *Психологическое тестирование*. 7-е изд. СПб.: Питер-Пресс; 2007. 688 с. Режим доступа: <https://bookree.org/reader?file=771340>.
79. Rimmer J.H., Yamaki K., Lowry B.M., Wang E., Vogel L.C. Obesity and obesity-related secondary conditions in adolescents with intellectual/developmental disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2010;54(9):787–794. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01305.x>.
80. de Winter C.F., Magilsen K.W., van Alfen J.C., Penning C., Evenhuis H.M. Prevalence of cardiovascular risk factors in older people with intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2009;114(6):427–436. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-114.6.427>.
81. Deary I.J., Crawford J.R., Hepburn D.A., Langan S.J., Blackmore L.M., Frier B.M. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes*. 1993;42(2):341–344. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7060.767>.
82. Волчегорский И.А., Местер Н.В., Зотова О.Г. Предикторы диабетической энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2006;106(9):12–16.
83. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез). В: Иванец Н.Н. *Лекции по наркологии*. 2-е изд. М.: Нолит; 2000. 448 с. Режим доступа: https://zakon.today/narkologiya_1008/biologicheskie-mehanizmy-i-zavisimosti-89225.html.
84. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. *Клиническая психология*. М.: Издательство Московского психолого-социального института; Воронеж: МОДЭК; 2002. 512 с. Режим доступа: <https://bookree.org/reader?file=553962>.
85. Кирпиченко А.А. О следовых явлениях у больных шизофренией. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1966;(11):1672–1676.
86. Barnett A.H., Mackin P., Chaudhry I., Farooqi A., Gadsby R., Heald A. et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidemia. *J Psychopharmacol*. 2007;21(4):357–373. <https://doi.org/10.1177/0269881107075509>.
87. Liao C.H., Chang C.S., Wei W.C., Chang S.-N., Liao C.-C., Lane H.-Y., Sung F.-C. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. *Schizophr Res*. 2011;126(1–3):110–116. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.007>.
88. Dixon L., Weiden P., Delahanty J., Goldberg R., Postrado R., Lucksted A., Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull*. 2000;26(4):903–912. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033504>.
89. Cimo A., Stergiopoulos E., Cheng C., Bonato S., Dewa C.S. Effective lifestyle interventions to improve type II diabetes self-management for those with schizophrenia or schizoaffective disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2012;12:24. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-24>.

References

1. Bohan N.A., Semke V.Ya. *Comorbidity in narcology*. Tomsk: Tomsk University Press; 2009. 522 p. (In Russ.) Available at: <http://vital.lib.tsu.ru/vital/access/manager/Repository/vtls:000395136>.
2. Hubbard J.R., Martin P.R. *Substance Abuse in the Mentally and Physically Disabled*. 1st ed. Florida: CRC Press; 2001. 326 p. <https://doi.org/10.1201/b14027>.
3. Chernobrovkina T.V., Artemchuk A.F., Sosin I.K., Nikiforov I.A. The problem of comorbidity and modern forms of alcohol illness (clinical and pathogenetic aspect). *Narkologiya = Narcology*. 2006;5(12):47–74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27811548>.
4. Andrews G., Henderson S., Hall W. Prevalence, comorbidity, disability and service utilization. Overview of the Australian National Mental Health Survey. *Br J Psychiatry*. 2001;178(2):145–153. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.2.145>.
5. Ball J.C., Ross A. *The effectiveness of methadone maintenance treatment: patients, programs, services, and outcome*. New York: Springer-Verlag; 1991. 283 p. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4613-9089-3>.
6. Crawford V., Clancy C., Crome I. B. Co-existing problems of mental health and substance misuse (dual diagnosis): a literature review. *Drugs Educ Prev Policy*. 2003;10(1):1–74. <https://doi.org/10.1080/0968763031000072990>.
7. Kertesz S.G., Madan A., Wallace D., Schumacher J.E., Milby J.B. Substance abuse treatment and psychiatric comorbidity: do benefits spill over? Analysis of data from a prospective trial among cocaine-dependent homeless persons. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2006;1:27. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-1-27>.
8. Snezhnevsky A.V. On the course and nosological unity of schizophrenia (methodology and research results). *Vestnik akademii meditsinskikh nauk USSR = Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences*. 1966;(3):3–10. (In Russ.).
9. Snezhnevsky A.V. *Schizophrenia: clinic and pathogenesis*. Moscow: Medicine; 1969. (In Russ.).
10. Snezhnevsky A.V. (ed.). *Schizophrenia: a multidisciplinary study*. Moscow: Medicine; 1972. 403 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rslnet.ru/library/books/pogranichnaya-psixiatriya/nosos-et-pathos-schizophreniae-snezhnevskij-a-v>.
11. Bleuler E. Prognosis of dementia praecox. *General newspaper psychiatry*. 1908;Bd. 65:436–464.
12. Nixon S.J., Hallford H.G., Tivis R.D. Neurocognitive function in alcoholic, schizophrenic, and dually diagnosed patients. *Psychiatry Res*. 1996;64(1):35–45. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(96\)02911-3](https://doi.org/10.1016/0165-1781(96)02911-3).
13. Nadzharov R.A., Tiganov A.S., Smulevich A.B., Shakhmatov N.F., Ivanov V., Morozov G.V. (ed.). *Schizophrenia*. Moscow: Medicine; 1988. (In Russ.).
14. Tiganov A.S. (ed.). *Handbook of Psychiatry*. Moscow: Medicine; 1999. 784 p. (In Russ.) Available at: <http://ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/tiganov2.pdf>.
15. Korkina M.V., Lakosina N.D., Lichko A.E., Sergeev I.I. *Psychiatry: Textbook for medical university students*. Moscow: Medpress-inform; 2004. 576 p. (In Russ.) Available at: <https://rykovodstvo.ru/exspl/49657/index.html?page=4>.
16. Popov M.Y. Theoretical prerequisites for the conceptualization of schizophrenia. Message 1. Diagnostic value of the progression factor. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Psychiatric Journal*. 2004;(3):28–34. (In Russ.) Available at: https://www.sinref.ru/000_uchebniki/04500psiologia/000_lekcii_psiologia_10/230.htm.
17. Popov M.Y. Theoretical prerequisites for the conceptualization of schizophrenia. Message 2. Validity of the categorical approach (on the example of modern classifications). *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Psychiatric Journal*. 2004;(4):18–24. (In Russ.).
18. Bleuler E. *Psychiatry textbook*. New York–Berlin: Springer-Verlag; 1972. 704 p. (In Germ.) Available at: <https://archive.org/details/lehrbuchderpsy-c00bleugoog/page/n9/mode/2up>.
19. Cadoret R.J., King L.J. *Psychiatry in primary care*. Saint Louis: C.V. Mosby Company; 1974. 339 p. Available at: <https://archive.org/details/psychiatry-inprim000cado/page/n5/mode/2up>.
20. Arieti S. (ed.). *American handbook psychiatry*. New York: Basic Book; 1974. 761 p. Available at: <https://archive.org/details/americanhandbook00arie>.
21. Strachorn J.M. *Foundations of clinical psychiatry*. London: Year Book Medical Publishers; 1982. 590 p. <https://doi.org/10.1017/S0007125000113868>.
22. Yastrebov V.S., Mitikhina I.A., Mitikhin V.G., Shevchenko L.S., Solokhina T.A. Mental health of the world population: socio-economic aspect (according to foreign studies 2000–2010). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(2):4–13. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17911821>.
23. Yastrebov V.S., Solokhina T.A., Shevchenko L.S., Mitikhin V.G., Tvorogova N.A., Kharkova T.L. Economic assessment of the scale of investments and losses due to mental illness: research methodology and socio-economic forecasting of consequences. *Sotsialnaya i klinicheskaya psikh-iatriya = Social and Clinical Psychiatry*. 2009;19(4):21–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13022192>.
24. Yastrebov V.S., Solokhina T.A., Shevchenko L.S., Tvorogova N.A., Kharkova T.L., Mitikhin V.G. *Economic assessment of the consequences of mental illness*. Moscow: MAX Press; 2009. 32 p. (In Russ.) Available at: <http://ncpz.ru/lib/56/book/117/chapter/1>.
25. Gurovich I.Ya., Lyubov E.B., Chapurin S.A., Churilin Yu.Yu., Enaliev I.R. The burden of depressive disorders in Russian psychiatric services. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(3):77–82. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/3/031997-72982010313>.
26. Gurovich I.Ya., Lyubov E.B. *Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics in psychiatry*. Moscow: Medical Practice-M; 2003. 263 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002387295>.
27. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Kostyuk G.P., Naryshkin A.V. Patient population of a psychiatric hospital (a case study of the one-day census). *Sotsialnaya i klinicheskaya psikh-iatriya = Social and Clinical Psychiatry*. 2013;23(2):5–14. (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/30>.
28. Gurovich I.Ya. Psychiatric hospitals today. *Problemy i perspektivy razvitiya stacionarnoy psikhiatricheskoy pomoshchi = Problems and Prospects of Development of Inpatient Psychiatric Care*. 2009;(1):37–46. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42788510&pf=1>.
29. Kozhinova T.A. Features of the formation and course of alcoholism in persons with character accentuations and personality disorders. *Sotsialnaya i klinicheskaya psikh-iatriya = Social and Clinical Psychiatry*.

76. Ribbe K., Ackermann V., Schwitulla J., Begemann M., Papiol S., Grube S. et al. Prediction of the risk of comorbid alcoholism in schizophrenia by interaction of common genetic variants in the corticotropin-releasing factor system. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(12):1247–1256. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.100>.
77. Sternberg R.J., Detterman D.K. (eds.). *What is intelligence? Contemporary viewpoints on its nature and definition*. New Jersey: Ablex; 1986.
78. Anastasi A., Urbina S. *Psychological testing*. 7th ed. New Jersey: Prentice Hall; 1997. 721 p.
79. Rimmer J.H., Yamaki K., Lowry B.M., Wang E., Vogel L.C. Obesity and obesity-related secondary conditions in adolescents with intellectual/developmental disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2010;54(9):787–794. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01305.x>.
80. de Winter C.F., Magilsen K.W., van Alfen J.C., Penning C., Evenhuis H.M. Prevalence of cardiovascular risk factors in older people with intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2009;114(6):427–436. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-114.6.427>.
81. Deary I.J., Crawford J.R., Hepburn D.A., Langan S.J., Blackmore L.M., Frier B.M. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes*. 1993;42(2):341–344. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7060.767>.
82. Volchegorsky I.A., Mester N.V., Zotova O.G. Predictors of diabetic encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(9):12–16. (In Russ.)
83. Anokhina I.P. Biological mechanisms of dependence on psychoactive substances (pathogenesis). B: Ivanets N.N. *Lectures on narcology*. 2nd ed. Moscow: Nolidzh; 2000. 448 p. (In Russ.) Available at: https://zakon.today/narkologiya_1008/biologicheskie-mehanizmyi-zavisimosti-89225.html.
84. Bleicher V.M., Kruk I.V., Bokov S.N. *Clinical pathopsychology*. Moscow: Publishing Office of Moscow Psychological and Social Institute; Voronezh; MODEK; 2002. 512 p. (In Russ.) Available at: <https://bookree.org/reader?file=553962>.
85. Kirpichenko A.A. On trace phenomena in patients with schizophrenia. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii = Journal of Neuropathology and Psychiatry*. 1966;(11):1672–1676. (In Russ.)
86. Barnett A.H., Mackin P., Chaudhry I., Farooqi A., Gadsby R., Heald A. et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidemia. *J Psychopharmacol*. 2007;21(4):357–373. <https://doi.org/10.1177/0269881107075509>.
87. Liao C.H., Chang C.S., Wei W.C., Chang S.-N., Liao C.-C., Lane H.-Y., Sung F.-C. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. *Schizophr Res*. 2011;126(1–3):110–116. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.007>.
88. Dixon L., Weiden P., Delahanty J., Goldberg R., Postrado R., Lucksted A., Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull*. 2000;26(4):903–912. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033504>.
89. Cimo A., Stergiopoulos E., Cheng C., Bonato S., Dewa C.S. Effective lifestyle interventions to improve type II diabetes self-management for those with schizophrenia or schizoaffective disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2012;12:24. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-24>.

Информация об авторах:

Костюк Георгий Петрович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-психиатр Департамента здравоохранения г. Москвы; главный врач, Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 2; pkb1@zdrav.mos.ru
Черепяхин Дмитрий Игоревич, врач-психиатр, Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 2; dimadimacher@gmail.com

Аронов Павел Владимирович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, Академия постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; info@fnkc-fmba.ru

Бельская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая Многопрофильным клинко-диагностическим центром, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; belskaya@neurology.ru

Никифоров Игорь Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, Академия постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; narkolog.ipk@mail.ru

Information about the authors:

Georgy P. Kostyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief External Psychiatrist of Moscow Healthcare Department, Chief Medical Officer, Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1; 2, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; pkb1@zdrav.mos.ru

Dmitriy I. Cherepakhin, Psychiatrist, Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1; 2, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; dimadimacher@gmail.com

Pavel V. Aronov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies; 28, Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; info@fnkc-fmba.ru

Galina N. Belskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Multispecialty Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; belskaya@neurology.ru

Igor A. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies; 28, Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; narkolog.ipk@mail.ru

Эффективность лечения ларингофарингеального рефлюкса ингибиторами протонной помпы в зависимости от полиморфизма CYP2C19

И.Б. Анготева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6247-619X>, angotova@mail.ru

Н.П. Денисенко², <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>, natalypilipenko3990@gmail.com

Д.А. Сычев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, dmitry.alex.sychev@gmail.com

Е.В. Щепкина^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>, elenaschepkina@gmail.com

М.М. Магомедова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4326-2548>, madina.02.98@gmail.com

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, корп. 2

³ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 82

⁴ ООО «Техдепартамент»; 141407, Россия, Химки, ул. Германа Титова, д. 2, корп. 1

Резюме

Введение. Лечение ЛФР ингибиторами протонной помпы (ИПП) считается основным средством терапии, хотя превосходство ИПП над плацебо все еще остается спорным. При критическом анализе необходимо учитывать соответствующие фармакологические свойства используемых лекарств. Особое клиническое значение имеет скорость метаболизма ИПП в гепатоцитах с помощью системы цитохрома P450 с участием изофермента CYP2C19 и частично CYP3A4.

Цель. Изучить эффективность омепразола в дозе 20 мг при лечении симптомов ЛФР без пищевого синдрома у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭРБ) в зависимости от полиморфизма генотипа CYP2C19.

Материалы и методы. В исследование было включено 100 человек, закончило исследование 94 человека. Пациенты получали омепразол 20 мг за 30 мин до еды утром в течение 6 нед. Пациентам провели анкетирование по опроснику «Индекс симптомов рефлюкса» (ИСР) и прямую ларингоскопию с оценкой изменений гортани по шкале рефлюксных признаков (ШРП), а также генотипирование CYP2C19 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. По результатам исследований 26,6% пациентов (жители Москвы и Московской области) с симптомами ЛФР без пищевого синдрома принадлежат к быстрым метаболизаторам по CYP2C19, 4,2% – к сверхбыстрым метаболизаторам, 52,1% – к нормальным метаболизаторам, 16% – к промежуточным метаболизаторам и 1,1% – к медленным по CYP2C19.

Выводы. Омепразол в дозе 20 мг 1 раз в день утром за 30 мин до еды в течение 6 нед. статистически значимо уменьшает симптомы ЛФР без пищевого синдрома. У пациентов с сопутствующей патологией желчевыводящих путей симптомы ЛФР статистически значимо снижаются хуже. Пациентам с ЛФР необходимо увеличить количество приема омепразола 20 мг до 2 раз в сутки утром и вечером, но срок лечения уменьшить до 6 нед.

Ключевые слова: ларингофарингеальный рефлюкс, лечение, ингибиторы протонной помпы, CYP2C19, метаболизм ингибиторов протонной помпы

Для цитирования: Анготева И.Б., Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Щепкина Е.В., Магомедова М.М. Эффективность лечения ларингофарингеального рефлюкса ингибиторами протонной помпы в зависимости от полиморфизма CYP2C19. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):35–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-35-43>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors depending on the CYP2C19 polymorphism

Irina B. Angotova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6247-619X>, angotova@mail.ru

Natalia P. Denisenko², <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>, natalypilipenko3990@gmail.com

Dmitry A. Sychev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, dmitry.alex.sychev@gmail.com

Elena V. Schepkina^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>, elenaschepkina@gmail.com

Madina M. Magomedova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4326-2548>, madina.02.98@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Research Institute of Molecular and Personalised Medicine; 7, Bldg. 2, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia

³ Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation; 82, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia

⁴ Limited Liability Company "Techdepartament"; 2, Bldg. 1, Herman Titov St., Khimki, 141407, Russia

Abstract

Introduction. A treatment for LFR for many years, the superiority of PPIs over placebos is still controversial. Of particular clinical importance is the metabolic rate of PPIs in hepatocytes using the cytochrome P450 system with the participation of the isoenzyme CYP2C19 and partially CYP3A4

Aim. We set a goal to study the efficacy of omeprazole 20 mg in the treatment of LFR symptoms without esophageal syndrome in patients with gastroesophageal reflux (GERD), depending on the polymorphism of the CYP2C19 genotype.

Materials and methods. After the exclusion criteria, 100 people took part in the study, 94 people completed the study.

Results. According to the results, 26.6% of patients in the study group (residents of the Moscow region) with LFR symptoms without esophageal syndrome belong to fast metabolizers of CYP2C19, 4.2% to ultrafast metabolizers, 52.1% to normal metabolizers, 16% to intermediate metabolizers and 1.1% to slow CYP2C19.

Conclusions. In patients with a rapid metabolism, within 1 month after discontinuation of omeprazole, it is necessary to increase the amount of omeprazole 20 mg intake up to 2 times a day in the morning and in the evening and reduce the duration of treatment to 6 weeks.

Keywords: laryngopharyngeal reflux, treatment, proton pump inhibitors, CYP2C19, metabolism of proton pump inhibitors

For citation: Angotoeva I.B., Denisenko N.P., Sychev D.A., Schepkina E.V., Magomedova M.M. Efficiency of treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors depending on the CYP2C19 polymorphism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-35-43>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) – это воспаление слизистой оболочки гортани и всех отделов глотки из-за повреждающего действия содержимого желудка или двенадцатиперстной кишки при его ретроградном движении [1, 2]. ЛФР – это одно из внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3]. Пациенты, предъявляющие типичные для ЛФР жалобы на осиплость, ощущение комка в горле или чувство инородного тела в горле, откашливание, дисфагию, кашель, боль в горле и чрезмерное выделение мокроты [4], составляют значительную часть на амбулаторном приеме оториноларинголога – до 10% [5]. У 80% пациентов с ГЭРБ при назначении ингибиторов протонной помпы (ИПП) пищеводные симптомы уменьшаются [6]. Сложной для диагностики и лечения является проблема ЛФР без пищеводных симптомов. При отсутствии изжоги и отрыжки оториноларингологу трудно заподозрить заболевание желудочно-кишечного тракта, а у пациента снижена комплаентность из-за непонимания возникновения жалоб со стороны лор-органов при этой скрытой проблеме [7]. В результате назначаются различные схемы консервативной терапии хронического тонзиллита или фарингита, в т. ч. иммуномодулирующими препаратами, которые в большинстве случаев являются неэффективными [8].

Хотя ИПП считаются основным средством лечения ЛФР на протяжении многих десятилетий [2], превосходство ИПП над плацебо все еще остается спорным [9]. Систематический обзор, в который были включены 76 исследований, показал, что наиболее предпочтительным лечением ЛФР по-прежнему является назначение ИПП один или два раза в день. Однако этот терапевтиче-

ский подход связан с неопределенной вероятностью успеха [10]. Неудовлетворенность лечением таких пациентов остается высокой, несмотря на значительные расходы [11]. 40% пациентов при эмпирическом назначении ИПП не избавляются от симптомов [2, 12].

При критическом анализе различных терапевтических схем и связанных с ними показателей успеха необходимо учитывать соответствующие фармакологические свойства используемых лекарств. Особое клиническое значение имеет скорость метаболизма ИПП в гепатоцитах с помощью системы цитохрома P450 с участием изофермента CYP2C19 и частично CYP3A4 [13]. Активность изофермента CYP2C19 зависит от полиморфизма его кодирующего гена, который назван также CYP2C19. Известны более 37 аллельных вариантов гена CYP2C19, которые влияют на изменения фармакологического ответа [14]. Активность фермента полностью падает при наличии медленных аллелей CYP2C19*2 до CYP2C19*8. Снижение активности фермента связано с носительством аллелей, кодирующих промежуточную активность фермента CYP2C19*9, CYP2C19*11, CYP2C19*13. Повышение его активности – с наличием CYP2C19*17 [15]. Поэтому носители полиморфизмов CYP2C19 делятся на медленные метаболизаторы – это носители двух медленных вариантов аллелей *2/*2, *2/*3 и *3/*3, у которых значительно замедлен метаболизм ИПП, промежуточные метаболизаторы – носители одного медленного аллельного варианта *1/*2, *1/*3, *17, *2/*17 и *3/*17 со сниженной скоростью метаболизма ИПП, быстрые метаболизаторы с генотипом *1/*1 и *1/*17, у которых происходит быстрый метаболизм ИПП, и сверхбыстрые метаболизаторы с генотипом *17*17 [14]. У медленных метаболизаторов концентрация ИПП в сыворотке крови выше от 3 до 13 раз,

чем у быстрых метаболизаторов, по значениям AUC [16], т. к. метаболизм лекарственных средств происходит медленнее из-за низкой активности изофермента *CYP2C19*. У промежуточных – гетерозигот с генотипами *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*1/*3* и медленных метаболизаторов – гомозигот с генотипами *CYP2C19*2/*2*, *CYP2C19*3/*3*, *CYP2C19*2/*3* терапия ИПП наиболее эффективна [17]. У сверхбыстрых метаболизаторов, носителей аллеля *CYP2C19*17* (генотипы *CYP2C19*1/*17*, *CYP2C19*17/*17*), зафиксирована низкая эффективность ИПП из-за их быстрого метаболизма [17]. Поэтому генетический полиморфизм *CYP2C19* называют предиктором клинической эффективности ИПП [18]. На основе изучения полиморфизма гена *CYP2C19* разработаны терапевтические рекомендации по дозировке ИПП, в т. ч. для эрадикации *Helicobacter pylori* [14]. Режим дозировки, скорректированный на генотип, может улучшить терапевтическую эффективность ИПП при лечении ЛФР без симптомов ГЭРБ.

Цель исследования: изучить эффективность омепразола в дозе 20 мг при лечении симптомов ЛФР без пищевого синдрома у пациентов с ГЭРБ в зависимости от полиморфизма генотипа *CYP2C19*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 100 человек (66% женщин и 34% мужчин), это были жители Москвы и Московской области, которые предъявляли жалобы на типичные симптомы ЛФР, включающие осиплость, першение в горле, чрезмерное отхаркивание слизи или ее стекание по задней стенке глотки, ком в горле, чувство инородного тела в горле, дисфагию, затруднение дыхания или эпизоды удушья, хронический кашель, постоянное желание прочистить горло и откашляться [19]. Медиана возраста составила 39 (33; 51) лет. В исследование вошли пациенты, имеющие более 13 баллов по опроснику «Индекс симптомов рефлюкса» (ИСР) [20], результаты эндоскопической ларингоскопии от 7 баллов по шкале рефлюксных признаков (ШРП) [21] и положительный тест с ингибиторами протонной помпы [22].

Критерии невключения в исследование были: пищеводные симптомы ГЭРБ (изжога, отрыжка, некардиальная боль в груди), курение, респираторная аллергия, хронический риносинусит, острый риносинусит, затруднение носового дыхания за счет искривления носовой перегородки, подтвержденное объективно проведением передней активной риноманометрии (ПАРМ), акустической ринометрии (Акр) и резистометрии (Ре) до и после вазоконстрикции. Из исследования были исключены 6 пациентов: пять – из-за утраты образца крови, один – из-за несоблюдения комплаентности.

ПЕРИОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период T0 после проведенного обследования пациентам назначался тест с ИПП (омепразол 40 мг). В период T1 через 1 нед. с помощью повторного тестирования по опроснику «Индекс симптомов рефлюкса» проводи-

лась оценка теста с ИПП. Затем пациентам с положительными результатами теста делали забор крови для фармакогенетического исследования, а также назначали омепразол 20 мг в течение 6 нед.

В период T2 были оценены результаты лечения в зависимости от генотипа *CYP2C19* после 6 нед. использования омепразола в дозе 20 мг 1 раз в день утром за 30 мин до еды.

Период T3 в нашем исследовании был зафиксирован в разное время при возникновении рецидива симптомов после отмены терапии омепразолом 20 мг.

Всем пациентам проводились орофарингоскопия, передняя риноскопия, отомикроскопия, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, эндоскопическая ларингоскопия с количественной оценкой результатов по шкале рефлюксных признаков (ШРП). Осмотр лор-органов проводился для фиксации проявлений воздействия желудочного содержимого на слизистую оболочку всех отделов глотки (носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки) [20].

Фармакогенетическое исследование в нашей работе было проведено на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Было проведено генотипирование *CYP2C19*. Идентифицированы его «медленные» аллели *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и «быстрый» аллель *CYP2C19*17* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Интерпретация генотипов *CYP2C19* была проведена в результате получения информации о каналах идентификации полиморфизмов [23] и представлена в табл. 1.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Scipy. Для сравнения несвязанных выборок использовался U-критерий Манна – Уитни, связанных –

● **Таблица 1.** Интерпретация генотипов *CYP2C19*2* (G681A, rs4244285), *CYP2C19*3* (G636A, rs4986893), *CYP2C19*17* (C806T, rs12248560)

● **Table 1.** Interpretation of genotypes *CYP2C19*2* (G681A, rs4244285), *CYP2C19*3* (G636A, rs4986893), *CYP2C19*17* (C806T, rs12248560)

Полиморфизм	Гомозигота по доминантному типу	Гомозигота по рецессивному типу	Гетерозигота
<i>CYP2C19*2</i> (G681A, rs4244285)	GG	AA	GA
<i>CYP2C19*3</i> (G636A, rs4986893)	GG	AA	GA
<i>CYP2C19*17</i> (C806T, rs12248560)	CC	TT	CT

● **Таблица 2.** Частота генетических полиморфизмов *CYP2C19* у больных с ЛФР без пищевого синдрома

● **Table 2.** Frequency of *CYP2C19* genetic polymorphisms in patients with laryngopharyngeal reflux without esophageal syndrome

Фенотип <i>CYP2C19</i>	Генотип <i>CYP2C19</i>	Количество пациентов	Частота встречаемости, %
Нормальные метаболизаторы	*1/*1	49	52,1
Промежуточные метаболизаторы	*2/*17	8	8,5
	*1/*2	6	6,4
	*2/*2 + *17/*171	1	1,1
Медленные метаболизаторы	*2/*2	1	1,1
Быстрые и сверхбыстрые метаболизаторы	*1/*17	25	26,6
	*17/*17	4	4,2
Всего		94	100

Примечание. У одного пациента был идентифицирован генотип *CYP2C19* (*CYP2C19**17 (C-806T) – TT; *CYP2C19**2 (681G > A) – AA; *CYP2C19**3 (636 G > A) – GG), который, вероятно, относится к промежуточным метаболизаторам, поскольку наличие медленных аллельных вариантов, особенно в гомозиготе, сильнее оказывает влияние на активность фермента, чем наличие быстрых аллелей [24].

критерий Вилкоксона. С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

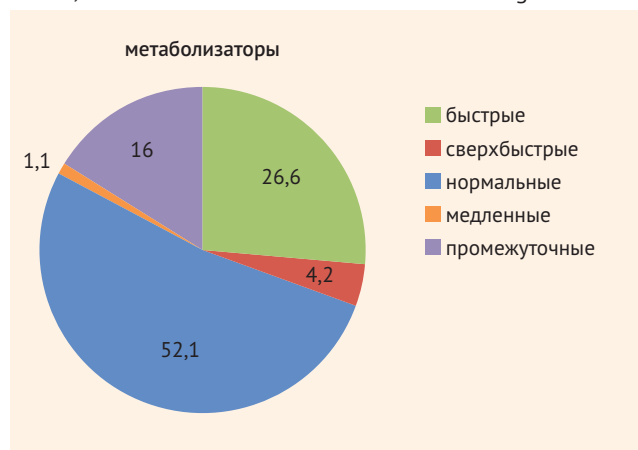
РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам фармакогенетического исследования было выявлено, что 49 пациентов из 94 были носителями *CYP2C19**1/*1, классифицированными как нормальные метаболизаторы, 25 – с генотипом *CYP2C19* *1/*17 были быстрыми, 4 – с генотипом *CYP2C19* *17/*17 были сверхбыстрыми, 15 человек с генотипом *CYP2C19* *2/*17, *1/*2 и *2/*2 + *17/*17 были промежуточными метаболизаторами и 1 человек с генотипом *CYP2C19* *2/*2 – медленным метаболизатором (табл. 2, рис. 1).

Динамику антирефлюксного лечения отслеживали по уменьшению симптомов ЛФР с количественной оценкой по опроснику ИСР. Было выявлено, что у всех пациентов симптомы ЛФР уменьшились. При анализе количественной оценки баллов по опроснику ИСР была выявлена статистическая значимая разница ($p = 0,0071$). Медиана количественной оценки по опроснику ИСР (рис. 2) до лечения составила 18 (15; 24) баллов. После лечения (рис. 2 – ИСР2) – 9 (6; 10) баллов. Положительным результатом лечения при количественной оценке по опроснику ИСР считается снижение баллов больше 5 [20]. Поэтому мы отдельно учитывали снижение баллов больше 5 ровно на 5 и меньше 5 баллов. Снижение баллов ИСР2 больше, чем на 5 баллов, было зафиксировано у 71 пациента (75%).

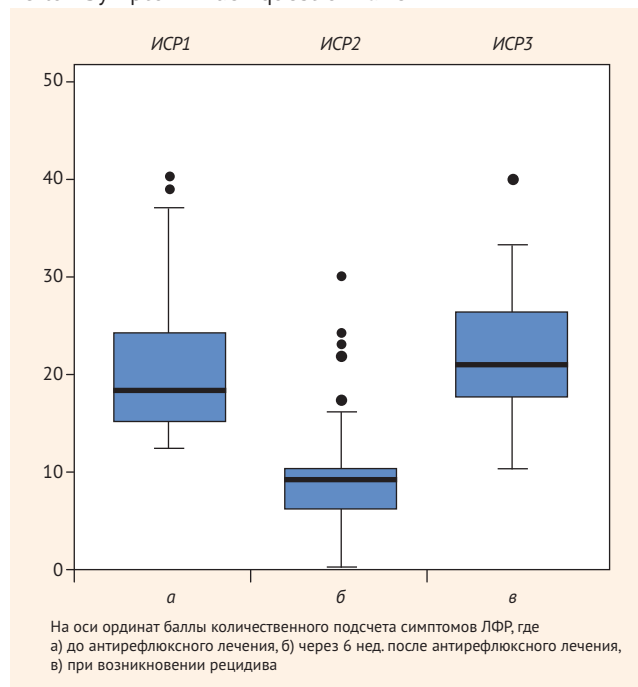
● **Рисунок 1.** Встречаемость фенотипов в зависимости от генотипа *CYP2C19* у пациентов с ЛФР, жителей Москвы и Московской области

● **Figure 1.** Prevalence of phenotypes depending on the *CYP2C19* genotype in patients with laryngopharyngeal reflux, residents of Moscow and the Moscow region



● **Рисунок 2.** Показатели результатов анкетирования по опроснику ИСР

● **Figure 2.** Scores on the survey conducted using the Reflux Symptom Index questionnaire



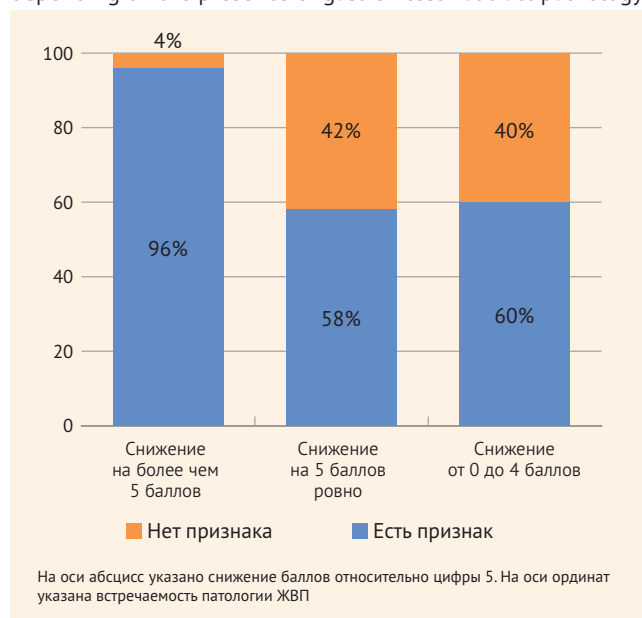
Снижение баллов по опроснику ИСР ровно на 5 баллов получено у 19 пациентов, что составило 20%; меньше, чем на 5 баллов, у 5 пациентов (5%) (рис. 3). При возникновении рецидива медиана количественной оценки по опроснику ИСР (рис. 2 – ИСР3) составила 21 (17; 26) балл.

Выявлено, что снижение баллов по опроснику ИСР ровно на 5 баллов и от 4 баллов и ниже произошло у пациентов с патологией ЖВП ($p < 0,001$) (рис. 3).

В нашем исследовании не выявлена взаимосвязь между фенотипом носителей генотипов по *CYP2C19*

● **Рисунок 3.** Распределение значений ИСР через 6 нед. после антирефлюксного лечения в зависимости от наличия патологии ЖВП

● **Figure 3.** Distribution of the scorers of the Reflux Symptom Index questionnaire 6 weeks after antireflux treatment depending on the presence of gastrointestinal tract pathology



и количественной оценкой симптомов ЛФР по опроснику ИСР (0,7848) (рис. 4). Медиана снижения количественной оценки (разница по баллам между ИСР до применения омепразола и ИСР через 6 нед. после применения омепразола) у быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов ($n = 29$) составила 6,0 (5,0; 11,0), у нормальных метаболизаторов ($n = 50$) – 12,0 (7,0; 17,5), у промежуточных ($n = 15$) – 11,0 (6,25; 12,75), у медленных ($n = 1$) – 8,0 (рис. 5).

Однако выявлено, что рецидив симптомов ЛФР в течение 1 мес. после отмены омепразола в большем количестве случаев возникает у быстрых и нормальных метаболизаторов – 63 и 28% случаев, а у промежуточных и медленных – в меньшем количестве случаев – 9 и 0% соответственно (табл. 3).

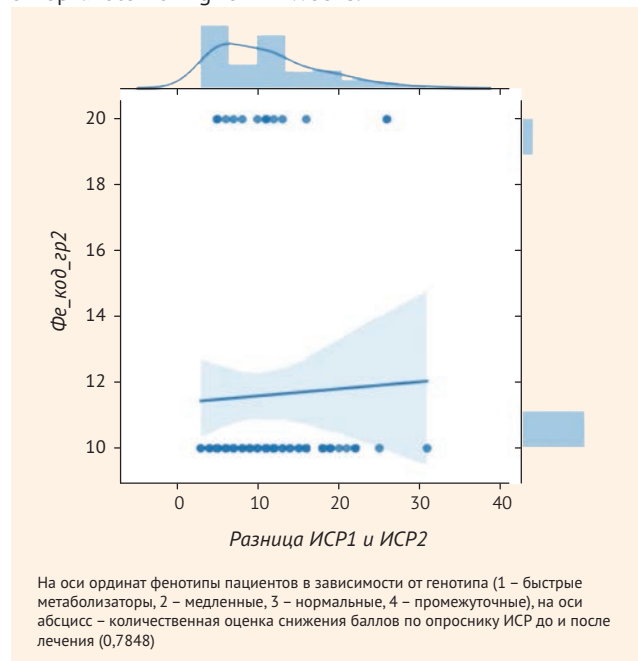
Взаимосвязь возникновения рецидива симптомов ЛФР после отмены омепразола в течение 1 мес. в зависимости от фенотипа оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

При назначении ИПП следует учитывать факт множественного полиморфизма гена *CYP2C19*, поскольку от набора аллелей зависит активность изофермента *CYP2C19*, принимающего участие в метаболизме ИПП. Генотип *CYP2C19* резко отличается в зависимости от этнической популяции [25–28]. В нашем исследовании было выявлено, что включенные в исследование жители Москвы и Московской области, преимущественно европейцы, принадлежат к группе с быстрым метаболизмом (26,5%), сверхбыстрым метаболизмом (4,5%) по *CYP2C19*. Нормальные метаболизаторы составили 52,1%, промежу-

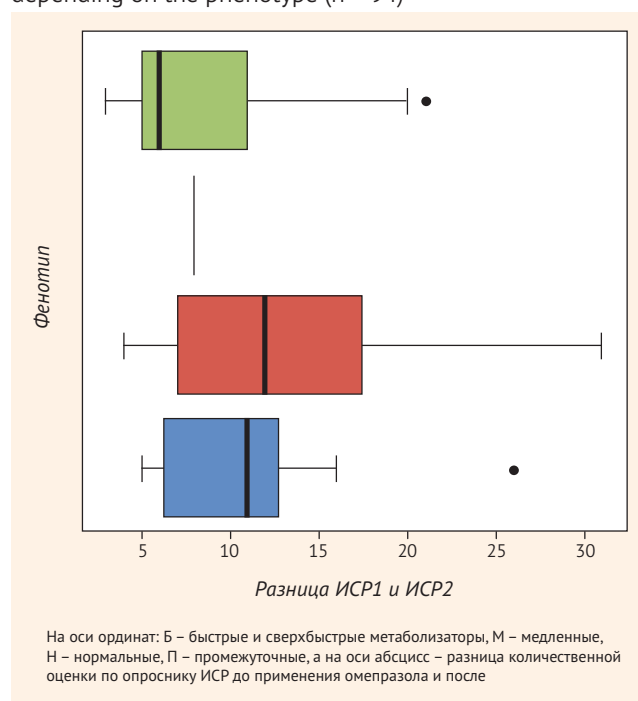
● **Рисунок 4.** Снижение симптомов ЛФР по количественной оценке опросника ИСР после омепразола 20 мг в течение 12 нед.

● **Figure 4.** Reduction of laryngopharyngeal reflux symptoms according to the quantitative assessment of the Reflux Symptom Index questionnaire after intake of omeprazole 20 mg for 12 weeks.



● **Рисунок 5.** Распределение разницы по баллам между ИСР до применения омепразола и ИСР через 6 нед. после применения омепразола в зависимости от фенотипа ($n = 94$)

● **Figure 5.** Distribution of differences in scores on the Reflux Symptom Index questionnaire before intake of omeprazole and 6 weeks after intake of omeprazole depending on the phenotype ($n = 94$)



● **Таблица 3.** Возникновение рецидива симптомов ЛФР после отмены омепразола в зависимости от фенотипа

● **Table 3.** Symptom recurrence of laryngopharyngeal reflux after discontinuation of omeprazole depending on the phenotype

Параметры					
Абсолютные цифры	Быстрые и сверхбыстрые	Медленные	Нормальные	Промежуточные	ИТОГО
нет признака	0	1	37	11	49
есть признак	29	0	12	4	45
%	Б	М	Н	П	ИТОГО
нет признака	0%	2%	76%	22%	100%
есть признак	63%	0%	28%	9%	100%

точные метаболизаторы – 16% и медленные – 1,1% по *CYP2C19*, что соответствует другим российским исследованиям [29]. Назначение омепразола в дозе 20 мг 1 раз в день утром за 30 мин до еды статистически значимо уменьшало симптомы ЛФР, несмотря на то что большинство исследованной популяции составили пациенты с быстрым метаболизмом ИПП, хотя существует противоположное мнение, что эффективность ИПП у пациентов с симптомами ЛФР без сопутствующих симптомов ГЭРБ имеет слабые доказательства [30]. Однако, по данным проведенного в 2018 г. метаанализа, включенные в него десять рандомизированных контролируемых испытаний назначения ИПП при симптомах ЛФР характеризовались значительной неоднородностью. Это произошло из-за расхождений в клинических терапевтических результатах, методах диагностики (отсутствие стандартных диагностических инструментов) и терапевтических схем (в разных исследованиях использовались разные представители этой группы препаратов) [9]. В нашем исследовании мы четко определили критерии включения и невключения, а также отслеживали динамику с помощью количественной оценки симптомов ЛФР по опроснику ИСР. Необходимо отметить, что у пациентов с ЛФР снижена комплаентность. Во-первых, есть разница в оценке самочувствия пациентами при контрольном осмотре без заполнения опросника и с заполнением опросника ИСР с количественным подсчетом симптомов в пользу последнего. При оценке своего самочувствия без количественного подсчета баллов, как правило, пациенты не отмечали эффективность назначенного лечения. А при демонстрации им снижения баллов по опроснику они соглашались с улучшением своего самочувствия. Во-вторых, многие пациенты не воспринимают заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как причину возникновения симптомов. Многие из них склонны думать, что у них слабый иммунитет, наличие хронических инфекций в организме. И, к сожалению, это мнение поддерживается врачами разных специальностей. Отсутствие корреляции между снижением симптомов ЛФР и фенотипами, обусловленными полиморфизмом гена *CYP2C19*, может быть вызвано тем, что соляная кислота является не единственным компонентом желудочного содержимого, который повреждает слизистую оболочку лор-органов. Ведь ИПП не блокируют действие пепсина, который в настоящее время признан главным повреждающим

веществом при ЛФР [31]. Разработка методов диагностики наличия пепсина в гортаноглотке и ротоглотке только началась. В настоящее время в клинические рекомендации не включен ни один лекарственный препарат, воздействующий на пепсин. Кроме того, ИПП не воздействуют и на желчные кислоты [32, 33]. В нашем исследовании зафиксировано минимальное снижение баллов по опроснику ИСР (ровно на 5 баллов и от 4 баллов и ниже) у пациентов с патологией ЖВП ($p < 0,001$). Поэтому при лечении ЛФР оториноларингологам необходимо находиться в тесном коллегиальном контакте с гастроэнтерологами, учитывающими при лечении ГЭРБ и другие ее внепищеводные проявления, а также патологию ЖВП. Кроме того, многие авторы отмечают важность модификации образа жизни пациента в контроле над симптомами. В мероприятия по модификации образа

● **Рисунок 6.** Встречаемость рецидива симптомов ЛФР в зависимости от фенотипа пациента по его генотипу *CYP2C19*

● **Figure 6.** Prevalence of symptom recurrence of laryngopharyngeal reflux depending on the patient's phenotype by his *CYP2C19* genotype



жизни входят: исключение вредных привычек, изменение режима питания и поведения, нормализация веса [34]. Однако в нашем исследовании мы не ставили задачи оценивать действие модификации образа жизни, т. к. известно, что многие пациенты не имеют желания менять привычки, кроме того, некоторые воспринимают такие рекомендации с недоумением, наблюдались даже вспышки агрессии. В нашем исследовании выяснено, что наступление рецидива симптомов ЛФР в течение 1 мес. после отмены омепразола, который был назначен на 6 нед., произошло у пациентов с быстрым метаболизмом ИПП. Такой срок назначения омепразола выбран нами в связи с тем, что мы получили статистически достоверное снижение симптомов ЛФР уже через 6 нед. Эти пациенты были вызваны нами раньше из-за низкой комплаентности больных, чтобы они не выпадали из-под контроля. Курсы назначения ИПП при симптомах ЛФР от 3 до 6 мес. указаны только в одном исследовании 2006 г., которое продолжает цитироваться из обзора в обзор до сих пор [35]. Кроме того, у омепразола, как и у других ИПП, высока вероятность лекарственного взаимодействия при назначении ИПП [36]. Также известны побочные эффекты со стороны ЖКТ и кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, нервной и кроветворной систем¹, хотя не было получено различий по частоте встречаемости побочных эффектов ИПП по сравнению с плацебо. Но авторы метаанализа отмечают, что включенные в обзор исследования были неоднородны. При сокращении сроков назначения омепразола возможно снизить риски возникновения побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

Доза омепразола 20 мг была использована в соответствии с опубликованным обзором Cochrane, где были проанализированы 25 контролируемых исследований, в которых не нашли разницы в эффективности для облег-

чения симптомов диспепсии низких и стандартных доз ИПП [37]. Однако для пациентов с симптомами ЛФР стоит рассмотреть режим назначения омепразола 20 мг 2 раза в день из-за наступления рецидива, связанного с его быстрым метаболизмом, обусловленным полиморфизмом гена *CYP2C19* у исследуемой нами популяции. Режим назначения омепразола 20 мг 2 раза в день указывают и другие исследователи [1, 9].

ВЫВОДЫ

Омепразол в дозе 20 мг 1 раз в день утром за 30 мин до еды в течение 6 нед. статистически значимо уменьшает симптомы ЛФР без пищевого синдрома.

У пациентов с сопутствующей патологией желчевыводящих путей симптомы ЛФР статистически значимо снижаются хуже.

26,6% пациентов исследуемой группы (жители Москвы и Московской области) с симптомами ЛФР без пищевого синдрома принадлежат к быстрым метаболизаторам по *CYP2C19*, 4,2% – к сверхбыстрым метаболизаторам, 52,1% – к нормальным метаболизаторам, 16% – к промежуточным метаболизаторам и 1,1% – к медленным по *CYP2C19*.

Снижение симптомов ЛФР при анализе количественной оценки по опроснику ИСР не зависит от фенотипа, определяемого носительством аллельных вариантов гена *CYP2C19*.

У пациентов с быстрым метаболизмом ИПП рецидив симптомов ЛФР возникает в течение 1 мес. после отмены омепразола.

Пациентам с ЛФР необходимо увеличить количество приема омепразола 20 мг до 2 раз в сутки утром и вечером, но срок лечения уменьшить до 6 нед.



Поступила / Received 15.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2021
Принята в печать / Accepted 22.11.2021

¹ Инструкция по применению Омепразола. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/omeprazol_3120.

Список литературы

- Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184–191. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1352504>.
- Ford C.N. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA.* 2005;294(12):1534–1540. <https://doi.org/10.1001/jama.294.12.1534>.
- Hom C., Vaezi M.F. Extra-esophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2013;73(12):1281–1295. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0101-8>.
- Wang J., Yu Z., Ren J., Xu Y., Zhang Y., Lei L. et al. Effects of pepsin A on heat shock protein 70 response in laryngopharyngeal reflux patients with chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngologica.* 2017;137(12):848–854. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1360515>.
- Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(32–35). <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>.
- Weijenborg P.W., Savarino E., Kessing B.F., Roman S., Costantini M., Oors J.M. et al. Normal values of esophageal motility after antireflux surgery: a study using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(7):929–935. <https://doi.org/10.1111/nmo.12554>.
- Dhillon V.K., Akst L.M. How to Approach Laryngopharyngeal Reflux: An Otolaryngology Perspective. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(8):44. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0515-z>.
- Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Анготоева И.Б. Современные представления о роли небных миндалин в системе иммунитета и анализ применения иммуномодулирующих препаратов при хроническом тонзиллите. *Российская оториноларингология.* 2018;(6):48–55. Режим доступа: https://entru.org/files/j_rus_LOR_6_2018.pdf.
- Lechien J.R., Saussez S., Schindler A., Karkos P.D., Hamdan A.L., Harmegnies B. et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2019;129(5):1174–1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>.
- Lechien J.R., Mouawad F., Barillari M.R., Nacci A., Khoddami S.M., Nand E. et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2019;7(19):2995–3011. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7i19.2995>.
- Francis D.O. Bench to trench: how evidence and guidelines shape health care policy and practice. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(3):356–359. <https://doi.org/10.1177/0194599813491228>.
- Lechien J.R., Dapri G., Dequanter D., Rodriguez Ruiz A., Marechal M.T., De Marrez L.G. et al. Surgical Treatment for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(7):655–666. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0315>.
- Danielson P.B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab.* 2002;3(6):561–597. <https://doi.org/10.2174/1389200023337054>.
- Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Roubi N. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)

17. Yang J.C., Lin C.J. CYP2C19 genotypes in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-based therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(1):29–41. <https://doi.org/10.1517/17425250903386251>.
18. Leonova M.V. Pharmacogenetics of proton pump inhibitors. *Medical advice.* 2015;(17):96–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-96-103>.
19. Koufman J.A. The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991;102(Suppl.):1–78. <https://doi.org/10.1002/lary.1991.101.s53.1>.
20. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope.* 2001;111(6):979–981. <https://doi.org/10.1097/00005537-200106000-00009>.
21. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16(2):274–277. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(02\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(02)00097-8).
22. Schenk B.E., Kuipers E.J., Klinkenberg-Knol E.C., Festen H.P., Jansen E.H., Tuynman H.A. et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):1997–2000. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9362179>.
23. Sychev D.A., Shprakh V.V., Kitaeva E.Yu., Mirzaev K.B., Mickhalevich I.M. Genetic and non-genetic factors of laboratory resistance to clopidogrel in patients with ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;(3–2):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903245>.
24. Sibbing D., Gebhard D., Koch W., Braun S., Stegherr J., Morath T. et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1685–1693. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03921.x>.
25. Mega J., Close S., Wiviott S., Shen L., Hockett R.D., Brandt J.T. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354–624. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809171>.
26. Luo H.R., Poland R.E., Lin K.M., Wan Y.J. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):33–40. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.03.003>.
27. Giusti B., Gori A.M., Marucci R., Saracini C., Sestini I., Panizza R. et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol.* 2009;103(6):806–811. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.048>.
28. Bonello L., Armero S., Ait Mokhtar O., Mancini J., Aldebert P., Saut N. et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):1630–1636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.004>.
29. Mirzaev K.B., Sychev D.A., Karkischenko V.N., Grachev A.V., Knyazev G.P., Kazakov R.E., Korasev A.V. CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 allele and genotype frequencies in clopidogrel-treated patients with coronary heart disease from the Russian population. *Biomedicine = Journal Biomed.* 2013;(1):117–122. (In Russ.) Available at: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/viewFile/248/153>.
30. Powell J., O'Hara J., Wilson J.A. Are persistent throat symptoms atypical features of gastric reflux and should they be treated with proton pump inhibitors? *BMJ.* 2014;349:g5813. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5813>.
31. Kowalik K., Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol.* 2017;71(6):7–13. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7194>.
32. Adhami T., Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M.F. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2098–2106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15554987>.
33. Loughlin C.J., Koufman J.A., Averill D.B., Cummins M.M., Kim Y.J., Little J.P. et al. Acid-induced laryngospasm in a canine model. *Laryngoscope.* 1996;106(12):1506–1509. <https://doi.org/10.1097/00005537-199612000-00012>.
34. Franco R.A. Laryngopharyngeal Reflux. *UpToDate.* 2017. Available at: <https://uptodatefree.ir/topic.htm?path=laryngopharyngeal-reflux>.
35. Bove M.J., Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14(3):116–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728885>.
36. Blyume Kh., Donat F., Varnke A., Shug B.S. Pharmacokinetic drug interactions involving proton pump inhibitors. *RMJ.* 2009;(9):622. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Farmakokineticheskie_lekarstvennye_vzaimodeystviya__s_uchastiem_ingibitorov_protonnoy_pompy.
37. Pinto-Sanchez M., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 21;(11):CD011194. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011194.pub3>.

Информация об авторах:

Анготоева Ирина Борисовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; angotoeva@mail.ru

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., заведующая отделом персонализированной медицины, Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; natalypilipenko3990@gmail.com

Сычев Дмитрий Алексеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Щепкина Елена Викторовна, к.соц.н., заместитель начальника отдела статистики и сводного контингента учебно-методического управления, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 82; директор по статистике, ООО «Техдепартамент»; 141407, Россия, Химки, ул. Германа Титова, д. 2, корп. 1; elenaschepkina@gmail.com

Магомедова Мадина Магомедовна, ординатор 2-го года обучения, кафедра оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; madina.02.98@gmail.com

Information about the authors:

Irina B. Angotoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Otorhinolaryngology Department, 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; angotoeva@mail.ru

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.), Head of Personalized Medicine Department, Research Institute of Molecular and Personalised Medicine; 7, Bldg. 2, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; natalypilipenko3990@gmail.com

Dmitry A. Sychev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Clinical Pharmacology and Therapy Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Elena V. Schepkina, Cand. Sci. (Sociol.), Deputy Head of Statistics and Consolidated Contingent Department, Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation; 82, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia; Director of Statistics, Limited Liability Company "Techdepartament"; 2, Bldg. 1, Herman Titov St., Khimki, 141407, Russia; elenaschepkina@gmail.com

Madina M. Magomedova, Resident Second Year of Education, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; madina.02.98@gmail.com

Сравнительная оценка эффективности протоколов оценки слуха в выявлении ХСНТ у лиц пожилого и старческого возраста

Н.А. Дайхес¹, <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>, admin@otolar.ru

Т.Ю. Владимирова², <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

С.В. Булгакова², <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis63@gmail.com

А.Б. Мартынова², <https://orcid.org/0000-0001-5851-5670>, martynova.a.med@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. В статье рассмотрены методы скрининга слуховых нарушений у пациентов старшей возрастной группы в рамках первичной медико-санитарной помощи.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности различных протоколов оценки слуха на этапе первичной медико-санитарной помощи.

Материалы и методы. У 585 пациентов пожилого и старческого возраста (средний возраст $76,43 \pm 9,83$) собраны клинко-демографические данные, проведена тональная пороговая аудиометрия в диапазоне частот от 250 Гц до 12 000 Гц, исследован слух на разработанном нами веб-приложении «Автоматизированная система первичной оценки слуха» (патент №2019664671) и проанализирована самооценка слуха опросником НННН.

Результаты. Большинство пациентов были лицами старческого возраста (57,44%), имеющими высокий процент сопутствующих заболеваний (до 89,23%). При опросе гериатра о жалобе на снижение слуха получена чувствительность 91,5% и специфичность 82,2% в выявлении легкой потери слуха, чувствительность 95,5% и специфичность 71,8% для скрининга умеренной и тяжелой потери слуха. При оценке суммарного балла опросника НННН (>17 баллов) и умеренной потери слуха чувствительность составила 84,7% и специфичность 88,7%. Показатель чувствительности веб-приложения «Автоматизированная система первичной оценки слуха» для выявления умеренных нарушений слуха составил 90,6% для левого уха и 88,5% для правого уха и специфичность 88,5% для левого уха и 97,5% для правого уха.

Обсуждение. Повышение осведомленности о проблемах со слухом путем внедрения осуществимых методов оценки слуховой функции должно привести к увеличению числа пожилых людей, получающих надлежащую реабилитацию слуха.

Выводы. Авторы делают вывод о важности предварительного учета данных о чувствительности и специфичности оценочных протоколов для выявления нарушений слуха различной степени выраженности на этапе обследования пациента старшей возрастной группы врачом-гериатром и врачом-оториноларингологом.

Ключевые слова: потеря слуха, пожилые пациенты, проверка слуха, аудиометрия, веб-приложение

Для цитирования: Дайхес Н.А., Владимирова Т.Ю., Булгакова С.В., Мартынова А.Б. Сравнительная оценка эффективности протоколов оценки слуха в выявлении ХСНТ у лиц пожилого и старческого возраста. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):44–50. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-44-50>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative assessment of the effectiveness of hearing assessment protocols in identifying SNHL in elderly and senile people

Nikolai A. Daikhes¹, <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>, admin@otolar.ru

Tatyana Yu. Vladimirova², <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

Svetlana V. Bulgakova², <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis63@gmail.com

Anastasia B. Martynova², <https://orcid.org/0000-0001-5851-5670>, martynova.a.med@yandex.ru

¹ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. The article discusses methods of screening for hearing impairments in patients of the older age group in the framework of primary health care.

Aim of the study. Conduct a comparative analysis of the effectiveness of different hearing assessment protocols in primary health care.

Materials and methods. Clinical and demographic data were collected in 585 elderly and senile patients (mean age 76.43 ± 9.83), tonal threshold audiometry was performed in the frequency range from 250 Hz to 12000 Hz, hearing was studied using the web application "Automated primary hearing assessment" (patent No. 2019664671) and analyzed the self-assessment of hearing with the HHIE questionnaire.

Results. Most of the patients were elderly people (57.44%) with a high percentage of concomitant diseases (up to 89.23%). When interviewing a geriatrician about a complaint of hearing loss, a sensitivity of 91.5% and a specificity of 82.2% for detecting mild hearing loss, a sensitivity of 95.5% and a specificity of 71.8% for screening for moderate to severe hearing loss were obtained. When assessing the total score of the HHIE questionnaire (>17 points) and moderate hearing loss, the sensitivity was 84.7% and the specificity was 88.7%. The sensitivity index of the web application «Automated primary hearing assessment» for detecting moderate hearing impairment was 90.6% for the left ear and 88.5% for the right ear, and specificity – 88.5% for the left ear and 97.5% for the right ear.

Discussion. Raising awareness of hearing problems through the introduction of feasible methods of assessing hearing function should lead to an increase in the number of older adults receiving adequate hearing rehabilitation.

Conclusions. The authors conclude that it is important to take preliminary account of data on the sensitivity and specificity of assessment protocols for detecting hearing impairments of varying severity at the stage of examination of an older patient by a geriatrician and an otorhinolaryngologist.

Keywords: hearing loss, elderly patients, hearing screening, audiometry, web application

For citation: Daikhes N.A., Vladimirova T.Yu., Bulgakova S.V., Martynova A.B. Comparative assessment of the effectiveness of hearing assessment protocols in identifying SNHL in elderly and senile people. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-44-50>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в большинстве стран мира увеличивается количество пожилых людей, вследствие чего можно говорить о «стареющем» обществе. К числу патологий, частота которых увеличивается со старением, можно отнести и те, которые связаны с внутренним ухом. Потеря слуха является третьим, наиболее распространенным хроническим заболеванием среди пожилых пациентов после артериальной гипертензии и артрита [1]. По данным статистики, около 30% старше 60 лет имеют нарушения слуха, а к 70 годам распространенность нарушений слуха может достигать 40% [2]. Большинство нарушений слуха у пожилых людей вызвано пресбиакузисом и хронической сенсоневральной тугоухостью (ХСНТ) [3–6]. Проведенные исследования показали, что слуховая сенсорная потеря, не корректируемая слуховыми аппаратами, связана с потерей самодостаточности в повседневной жизнедеятельности и нарушением социальных отношений у пожилых людей [7, 8].

Несмотря на высокую распространенность среди пациентов пожилого и старческого возраста, потеря слуха является одной из проблем, не исследуемых во время планового медицинского осмотра в этом возрастном диапазоне [9]. В частности, скрининг может быть полезен на этапе первичной медико-санитарной помощи. Стандартом методом диагностики нарушений слуха является стандартизированная чистотональная аудиометрия. Диагностическими критериями для диагностики нарушений слуха является средний уровень слуха в «лучшем» ухе более 25 дБ на 500, 1 000, 2 000 и 4 000 Гц [10]. В Российской Федерации по факту установления инвалидности гражданам федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы (МСЭ) Фонды социального страхования бесплатно выдают слуховые аппараты для лиц с двусторонней потерей слуха на речевых частотах более

56 дБ по стандартизированной аудиометрии чистого тона. Для достижения стандартной диагностики и реабилитации при нарушениях слуха особенное значение приобретают вопросы доступности медицинской помощи и эффективности применяемых диагностических инструментов (опросников, анкет) [11, 12]. Решением могут стать мобильные или планшетные приложения [13–16], все шире используемые в скрининговых исследованиях взрослого населения. В то же время способность пожилых людей и лиц старческого возраста использовать новую технологию может выступить ограничивающим фактором.

В качестве методов скрининга потери слуха в практике врача-гериатра в рамках комплексной гериатрической оценки используется вопрос на предмет наличия нарушений слуха [17]. Врачи-оториноларингологи для проведения самооценки слуха пациентом могут воспользоваться стандартизированным опросником для пожилых людей с нарушением слуха (Hearing Handicap Inventory for the Elderly, HHIE) [18, 19]. Опросник HHIE прост и удобен для самостоятельного заполнения лицами старшей возрастной группы. Опросник HHIE позволяет достаточно точно выявлять нарушения слуха более 40 дБ, которые относятся к социально значимым и требуют коррекции. По данным литературы, эффективность скрининга слуха врачом-гериатром составляет от 24 до 60% [20]. В обоих случаях показатели согласно проведенным исследованиям чувствительности и специфичности варьируют от 14 до 95% с учетом возраста обследуемых и степени потери слуха [21]. Однако наиболее проблемным вопросом остается выявление легкой степени ХСНТ (25–40 дБ) и последующее ориентирование этих пациентов в сурдологические центры и кабинеты для проведения комплексного обследования.

Цель исследования – провести сравнительный анализ эффективности различных протоколов оценки слуха на этапе первичной медико-санитарной помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе ГБУЗ «Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» у 585 пациентов пожилого и старческого возраста. Критерием включения был возраст обследуемых старше 60 лет. Критериями исключения – лица, которые не могли пройти стандартное аудиометрическое исследование, в т. ч. с трудностями при сидении или реакции на звук, а также лица, имеющие психические проблемы. До сбора данных от всех добровольцев получено информированное согласие членом исследовательской группы.

Были собраны следующие демографические данные: возраст, пол, основные заболевания и уровень образования. Тональную пороговую аудиометрию в расширенном диапазоне частот от 250 Гц до 12 000 Гц проводил врач сурдолог-оториноларинголог на клиническом аудиометре Interacoustics AC-40 (Дания) в тихой комнате с минимальным уровнем шума. Результаты аудиометрии интерпретировались в соответствии с классификацией ВОЗ¹ с использованием среднего значения воздушной проводимости на речевых частотах (500, 1 000, 2 000 и 4 000 Гц): ≤25 дБ указывало на «нормальный слух», 26–40 дБ – «легкое ухудшение», 41–60 дБ – «умеренное ухудшение», 61–80 дБ – «тяжелое нарушение» и >81 дБ – «глухое нарушение, включая глухоту».

Дополнительно исследовали слух на веб-приложении «Автоматизированная система первичной оценки слуха» [22] на мобильном устройстве Samsung SM-J320F, версия Android 5.1.1 в накладных откалиброванных наушниках Sennheiser Urbanite XL i, использовавшихся для проведения тональной пороговой аудиометрии. Исследователь осуществлял контроль за качеством выполнения заданий и помогал в случае возникновения затруднений. Перед началом диагностики слуха все участники были проинструктированы.

Для самооценки слуха врач-гериатр задавал вопрос относительно наличия нарушения слуха. Пациент мог ответить только «да» или «нет». Также использовался опросник ННН, состоящий из 25 вопросов с ответами, выбранными как «да» – 4 балла, «иногда» – 2 балла и «нет» – 0 баллов. Общий балл был рассчитан с оценкой отсечения более 17 баллов, которая указывает на нарушения слуха. Обе анкеты проводились отдельно.

Для статистического анализа использовали лицензированное программное обеспечение IBM SPSS Statistics, версия 1.0.0.1089 с предварительной оценкой нормальности распределения признака по критерию Колмогорова – Смирнова и применением методов параметрической и непараметрической статистики. Для анализа категориальных данных использован Хи-квадрат, были рассчитаны чувствительность и специфичность. Исследование проводилось в рамках комплексной темы кафедры оториноларингологии (Оптимизация диагностики, лечения и реабилитации больных с патологией лор-органов) и утвержден-

ной темы докторской работы, условия проведения исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава Российской Федерации №266 (2003 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были проанализированы данные по 585 участникам, из них 37,94% мужчин и 62,06% женщин. Возраст варьировал от 60 до 89 лет ($76,43 \pm 9,83$), большинство участников были лицами старческого возраста (57,44%), многие получили среднее специальное образование (44,61%), в то время как имеющие среднее и высшее образование распределились поровну – 27,52% и 27,86%. Артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания и артрит были наиболее частыми сопутствующими заболеваниями и обнаружены у 89,23, 86,83 и 77,78% соответственно. Клинико-демографическая характеристика участников представлена в *табл. 1*.

По данным опроса врача-гериатра по жалобе о снижении слуха, 78,8% (461 человек) отметили нарушение слуховой функции. При проведении тональной пороговой аудиометрии получены следующие данные: 28,03% (164 человека) имели нормальный слух на лучше слышащем ухе (среднее значение речевых частот ≤ 25 дБ в соответствии с критериями ВОЗ), у 34,01% (199 человек) было легкое ухудшение слуха (26–40 дБ) и 37,94% (222 человека) имели умеренное ухудшение слуха (≥41 дБ). Наблюдалась значительная разница в уровне слуха на каждой частоте по воздушному проведению между лицами пожилого и старческого возраста ($p < 0,001$) как показано на *рис. 1, 2*.

По данным опросника ННН, суммарный балл по всем участникам составил $23,73 \pm 2,14$ балла. В группе лиц пожилого возраста суммарный балл ННН был статистически ниже – $15,08 \pm 5,13$ балла ($p < 0,001$) в отличие от лиц старческого возраста, у которых суммарный балл ННН был выше практически в 2 раза – $30,14 \pm 4,25$ балла. Несмотря на нормальную слуховую функцию, у лиц с нормой слуха (≤25 дБ) на лучше слышащем ухе суммарный балл ННН в пределах 0–16 баллов (норма) определен только у 118 человек (71,95%), суммарный балл ННН в пределах 17–42 балла (легкие нарушения) определен у 34 человек (20,73%) и суммарный балл ННН в пределах 43–92 балла (умеренные нарушения) определен у 12 человек (7,31%), что, возможно, говорит о высокочастотной потере слуха. У лиц с легким ухудшением слуха (26–40 дБ) суммарный балл ННН в пределах 0–16 баллов определен у 116 человек (58,29%), суммарный балл ННН в пределах 17–42 балла определен у 54 человек (27,13%) и суммарный балл ННН в пределах 43–92 балла определен у 29 человек (14,57%). У лиц с умеренным ухудшением слуха (≥41 дБ) суммарный балл ННН в пределах 0–16 баллов определен у 49 человек (22,07%),

¹ Всемирная организация здравоохранения. Отчет рабочей группы по планированию программы профилактики глухоты и нарушения слуха. Женева, 18–21 июня 1991 г. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58839>.

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика участников

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of the participants

Характеристика		Абс.	%
Пол	мужской	222	37,94
	женский	363	62,06
Возраст	пожилые (60–74 года)	249	42,56
	старческий возраст (75–89 лет)	336	57,44
Семейное положение	холост/не замужем	63	10,76
	женат/замужем	522	89,24
Образование	среднее	161	27,52
	среднее специальное	261	44,61
	высшее	163	27,86
Работает	нет	577	98,63
	да	8	1,37
Инвалидность	нет	436	74,52
	I группа	20	3,41
	II группа	114	19,48
	III группа	15	2,56
Сопутствующие заболевания	артериальная гипертензия	522	89,23
	сердечно-сосудистые заболевания	508	86,83
	сахарный диабет	56	9,57
	артрит	455	77,78
	онкологические заболевания	32	5,47

суммарный балл ННН в пределах 17–42 балла определен у 96 человек (43,24%) и суммарный балл ННН в пределах 43–92 балла определен у 77 человек (34,68%).

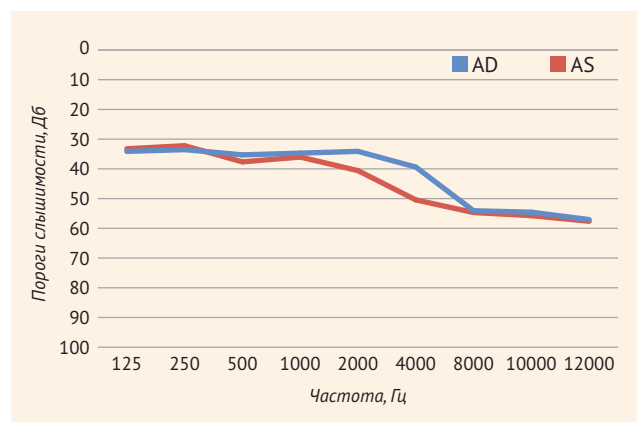
Чувствительность и специфичность методов исследования слуха с учетом тяжести нарушения слуха представлена в *табл. 2*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининговые подходы пытаются увеличить вероятность того, что человек с конкретной дисфункцией должен быть идентифицирован (чувствительность), исключая тех, у кого нет дисфункции (специфичности). На практике не все случаи выявлены (ложноотрицательный результат), а некоторые люди без дисфункции будут неправильно диагностированы (ложноположительный результат) [23]. Таким образом, чем более чувствителен тест к потере слуха, тем выше вероятность ложноположительных результатов, и среди них у многих могла быть некоторая степень дисфункции, даже если они не достигли конкретных критериев, установленных аудиометрией. Однако, учитывая, что первые признаки тугоухости часто остаются

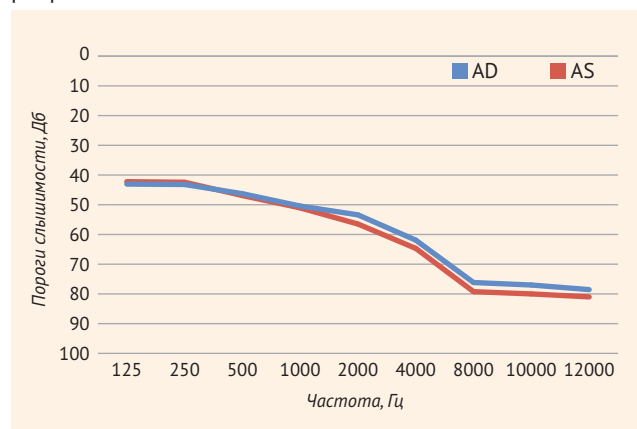
● **Рисунок 1.** Пороги слышимости воздушной проводимости у лиц пожилого возраста

● **Figure 1.** Hearing thresholds for air conduction in the elderly



● **Рисунок 2.** Пороги слышимости воздушной проводимости у лиц старческого возраста

● **Figure 2.** Hearing thresholds of air conduction in elderly people



неозвученными пациентами пожилого и старческого возраста в силу различных причин, а недиагностированная проблема медленно прогрессирует, процесс реабилитации может быть отложен.

Проведенные ранее исследования показали, что только 7,5–10% пожилых людей с нарушениями слуха использовали слуховые аппараты [24]. Таким образом, вопрос своевременной реабилитации пациентов с ХСНТ старшей возрастной группы напрямую связан с диагностическим протоколом, используемым в практической работе врачом-гериатром и врачом-оториноларингологом. Повышение осведомленности о проблемах со слухом путем внедрения осуществимых методов оценки слуховой функции должно привести к увеличению числа пожилых людей, получающих надлежащую реабилитацию слуха. Это особенно важно у людей с умеренной и тяжелой потерей слуха (≥ 41 дБ), которые с большей вероятностью переходят на использование слухового аппарата.

Нами было отмечено, что суммарный балл опросника ННН был значительно коррелирован с возрастной группой, причем пожилые люди имели более высокий суммарный балл ($p < 0,001$). Средние уровни слуха были хуже у лиц

● **Таблица 2.** Чувствительность и специфичность методов исследования слуха с учетом тяжести нарушения слуха
 ● **Table 2.** Sensitivity and specificity of hearing test methods, taking into account the severity of hearing impairment

Методы исследования слуха		Чувствительность	Специфичность
Опрос гериатра и тональная пороговая аудиометрия	среднее значение речевых частот ≤ 25 дБ для лучше слышащего уха	95,7%	96,1%
	среднее значение речевых частот 26–40 дБ для лучше слышащего уха	91,5%	82,2%
	среднее значение речевых частот ≥ 41 дБ для лучше слышащего уха	95,5%	71,8%
Веб-приложение и тональная пороговая аудиометрия	среднее значение речевых частот ≤ 25 дБ для левого уха	92,4%	92,5%
	среднее значение речевых частот ≤ 25 дБ для правого уха	92,7%	93,6%
	среднее значение речевых частот 26–40 дБ для левого уха	91,6%	92,4%
	среднее значение речевых частот 26–40 дБ для правого уха	91,8%	93,3%
	среднее значение речевых частот ≥ 41 дБ для левого уха	90,6%	98,1%
	среднее значение речевых частот ≥ 41 дБ для правого уха	88,5%	97,5%
Опросник NHIE (суммарный балл > 17 баллов) и тональная пороговая аудиометрия	среднее значение речевых частот ≤ 25 дБ для лучше слышащего уха	85,2%	91,2%
	среднее значение речевых частот 26–40 дБ для лучше слышащего уха	80,3%	90,1%
	среднее значение речевых частот ≥ 41 дБ для лучше слышащего уха	84,7%	88,7%

старческого возраста, чем у пожилых на каждой частоте ($p < 0,001$). При пороговой оценке в 17 баллов суммарного балла опросника NHIE и среднего значения речевых частот на лучше слышащем ухе выше 40 дБ, чувствительность NHIE составила 84,7%, что несколько выше, чем у D. Sindhusake et al. (80%) [25] и K. Tomioka et al. (81,30%) [26]. Отчет о специфичности варьировал от 59 до 92% в других исследованиях в литературе [27–30], в нашем исследовании специфичность составила 88,7%. При использовании порогового балла 17 чувствительность NHIE в выявлении нарушений слуха составила 85,2%, а специфичность – 91,2%, поэтому опросник NHIE чувствителен для выявления пожилых людей с легкой и умеренной потерей слуха, которые нацелены на реабилитацию слуха.

Для вопроса гериатра мы получили чувствительность 91,5% и специфичность 82,2% для выявления легкой потери слуха и чувствительность 95,5% и специфичность 71,8% для скрининга умеренной и тяжелой потери слуха. Диагностическая ценность опроса, по данным литературы, колеблется в пределах 48–95% для чувствительности и 50–95% для специфичности [26, 28, 31]. Наш результат аналогичен данным, которые получили K. Tomioka et al. в японском исследовании [28], и D. Sindhusake et al. [25], проводивших скрининг на умеренную потерю слуха.

В отношении разработанного нами веб-приложения «Автоматизированная система первичной оценки

слуха» показатель чувствительности для выявления легкой степени тугоухости составил 91,6% для левого уха и 91,8% для правого уха, показатель специфичности – 92,4% для левого уха и 93,3% для правого уха; для выявления умеренных нарушений слуха чувствительность составила 90,6% для левого уха и 88,5% для правого уха и специфичность 88,5% для левого уха и 97,5% для правого уха.

ВЫВОДЫ

Особенностями нашего исследования является сравнительный анализ эффективности нескольких протоколов оценки слуха, включая дистанционную оценку с использованием мобильных технологий, возможных к применению на этапе первичной медико-санитарной помощи. Результаты проведенного исследования показывают важность предварительного учета данных о чувствительности и специфичности оценочных протоколов для выявления нарушений слуха различной степени выраженности на этапе обследования пациента старшей возрастной группы врачом-гериатром и врачом-оториноларингологом.



Поступила / Received 18.10.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2021
 Принята в печать / Accepted 15.11.2021

Список литературы

1. Besser J., Stropahl M., Urry E., Launer S. Comorbidities of hearing loss and the implications of multimorbidity for audiological care. *Hear Res.* 2018;369:3–14. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.06.008>.
2. Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю., Квасов Е.А., Лаптева Е.С. Потеря слуха у взрослых в старших возрастных группах. *Успехи геронтологии.* 2019;(1–2):166–173. Режим доступа: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2019-32-01-02.pdf.
3. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Гаров Е.В., Дзюина А.В. Пресбиакузис – актуальная проблема стареющего населения. *Вестник оториноларингологии.* 2019;(4):67–71. <https://doi.org/10.17116/otorino20198404167>.
4. Дайхес Н.А., Карнеева О.В., Ким И.А., Савельев С.В. Состояние оториноларингологической службы Российской Федерации. *Российская оториноларингология.* 2019;(3):9–16. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-9-16>.
5. Fischer N., Weber B., Riechelmann H. Presbycusis – Age Related Hearing Loss. *Laryngorhinootologie.* 2016;95(7):497–510. <https://doi.org/10.1055/s-0042-106918>.
6. Sharma R.K., Lalwani A.K., Golub J.S. Prevalence and severity of hearing loss in the older old population. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(8):762–763. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0900>.

19. Ventry I.M., Weinstein B.E. Identification of elderly people with hearing problems. *ASHA*. 1983;25(7):37–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6626295/>.
20. Valette-Rosalino C.M., Rozenfeld S. Auditory screening in the elderly: comparison between self-report and audiometry. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(2):193–200. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31310-0](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31310-0).
21. Chayaopas N., Kasemsiri P., Thanawirattananit P., Pirochchai P., Yimtae K. The effective screening tools for detecting hearing loss in elderly population: HHIE-ST versus TSQ. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01996-9>.
22. Vladimirova T.Yu., Kurenkov A.V., Aizenshtadt L.V., Abubekrov A.S. *Web-application "Automated system for primary assessment of hearing"*. Certificate of state registration of a computer program No. 2019664671, filed 30.10.2019, registered 11.12.2019. (In Russ.) Available at: <https://sluh.samsmu.ru/>.
23. Gates G.A., Murphy M., Rees T.S., Fraher A. Screening for handicapping hearing loss in the elderly. *J Fam Pract*. 2003;52(1):56–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540314/>.
24. Chong J.C., Danker A.N., Wong Y.H., Lim M.Y. Hearing loss amongst the elderly in a Southeast Asian population – A community based study. *Ann Acad Med Singap*. 2017;46(4):145–154. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485462/>.
25. Sindhusake D., Mitchell P., Smith W., Golding M., Newall P., Hartley D., Rubin G. Validation of self-reported hearing loss. The Blue Mountains Hearing Study. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1371–1378. <https://doi.org/10.1093/ije/30.6.1371>.
26. Tomioka K., Ikeda H., Hanaie K., Morikawa M., Iwamoto J., Okamoto N. et al. The hearing handicap inventory for elderly-screening (HHIE-S) versus a single question: reliability, validity and relations with quality of life measures in the elderly community, Japan. *Qual Life Res*. 2013;22(5):1151–1159. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0235-2>.
27. Diao M., Sun J., Jiang T., Tian F., Jia Z., Liu Y., Chen D. Comparison between self-reported hearing and measured hearing thresholds of the elderly in China. *Ear Hear*. 2014;35(5):e228–232. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000050>.
28. Deepthi R., Kasthuri A. Validation of the use of self-reported hearing loss and the hearing handicap inventory for elderly among rural Indian elderly population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(3):762–767. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.07.006>.
29. Salonen J., Johansson R., Karjalainen S., Vahlberg T., Isoaho R. Relationship between self-reported hearing and measured hearing impairment in an elderly population in Finland. *Int J Audiol*. 2011;50(5):297–302. <https://doi.org/10.3109/14992027.2010.549517>.
30. Servidoni A.B., De Oliveira Conterno L. Hearing loss in the elderly: Is the hearing handicap inventory for the elderly – Screening version effective in diagnosis when compared to the audiometric test? *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018;22(1):1–8. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601427>.
31. Mukari S.Z.M.S., Wan Hashim W.F. Self-perceived hearing loss, hearing-help seeking and hearing aid adoption among older adults in Malaysia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018;127(11):798–805. <https://doi.org/10.1177/0003489418795982>.

Информация об авторах:

Дайхес Николай Аркадьевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; admin@otolar.ru

Владимирова Татьяна Юльевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; osteoporosis63@gmail.com

Мартынова Анастасия Борисовна, аспирант кафедры оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; martynova.a.med@yandex.ru

Information about the authors:

Nikolai A. Daikhes, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, The National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; admin@otolar.ru

Tatyana Yu. Vladimirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Otorhinolaryngology Department named after Academician I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Geriatrics and Ageing Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; osteoporosis63@gmail.com

Anastasia B. Martynova, Postgraduate Student of the Otorhinolaryngology Department named after Academician I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; martynova.a.med@yandex.ru

Применение интраназальных глюкокортикостероидов у пациентов с хроническим риносинуситом в предоперационном периоде

И.И. Чернушевич, <https://orcid.org/0000-0003-1808-1446>, igor1st@mail.ru

А.Н. Науменко, <https://orcid.org/0000-0002-7180-4829>, naumenko.rhinosurgery@gmail.com

А.В. Воронов, <https://orcid.org/0000-0003-4030-8571>, voronovdoc@mail.ru

А.Ю. Голубев✉, <https://orcid.org/0000-0003-1010-7461>, arseni-golubev@yandex.ru

Е.Е. Козырева, <https://orcid.org/0000-0002-7055-8937>, posobilo@mail.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Введение. Хронический риносинусит – распространенное заболевание, встречающееся повсеместно, характеризующееся воспалением слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа. При невозможности устранения причин развития заболевания консервативным путем и при рецидивирующем течении показано применение хирургического лечения для восстановления нормальной работы естественных соустьев, в т. ч. остиомеатального комплекса для улучшения вентиляции и дренажа околоносовых пазух, и носового дыхания для купирования хронического воспаления.

Цель исследования. Оценить степень интраоперационного кровотечения у пациентов с хроническим риносинуситом.

Материалы и методы. На базе ФГБУ СПб НИИ ЛОР МЗ РФ в период с 2020 по 2021 г. проведено исследование влияния местных интраназальных глюкокортикостероидов в интраоперационном периоде у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. Анализировалось суммарное количество кровопотери за операцию по поводу хронического полипозного риносинусита у пациентов, использовавших мометазона фураат предоперационно, а также не принимающих топических гормональных препаратов.

Результаты. В группе исследования средняя кровопотеря за операцию составила 257 мл, в контрольной – 401 мл. У пациентов, которые принимали интраназальные глюкокортикостероиды, во время операции интенсивность кровотечения менее выражена. Несомненно, существует множество причин, влияющих на интенсивность кровотечения в целом, однако снижение воспалительной реакции в полости носа и снижение метаболитов воспаления благоприятно влияет на состояние слизистой оболочки полости носа.

Заключение. Применение интраназальных глюкокортикостероидов в предоперационном периоде позитивно сказывается на снижении воспалительного процесса в полости носа, что способствует снижению интенсивности интраоперационного кровотечения.

Ключевые слова: воспаление, полипоз, хирургия носовых пазух, использование кортикостероидов, мометазона фураат

Для цитирования: Чернушевич И.И., Науменко А.Н., Воронов А.В., Голубев А.Ю., Козырева Е.Е. Применение интраназальных глюкокортикостероидов у пациентов с хроническим риносинуситом в предоперационном периоде. *Медицинский совет*. 2021;(21-2):51–55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-51-55>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of intranasal glucocorticosteroids in patients with chronic rhinosinusitis in the preoperative period

Igor I. Chernushevich, <https://orcid.org/0000-0003-1808-1446>, igor1st@mail.ru

Arkadiy N. Naumenko, <https://orcid.org/0000-0002-7180-4829>, naumenko.rhinosurgery@gmail.com

Aleksey V. Voronov, <https://orcid.org/0000-0003-4030-8571>, voronovdoc@mail.ru

Arseniy Y. Golubev✉, <https://orcid.org/0000-0003-1010-7461>, arseni-golubev@yandex.ru

Ekaterina E. Kozyreva, <https://orcid.org/0000-0002-7055-8937>, posobilo@mail.ru

St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaia St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Introduction. Chronic rhinosinusitis is a disease that occurs everywhere, characterized by inflammation of the mucous membrane of the paranasal sinuses and nasal cavity. If it is impossible to eliminate the causes of the recurrent disease with medical therapy, the use of surgical treatment help to recover the normal functioning of the ostium, including the ostiomeatal complex to improve ventilation and drainage of the paranasal sinuses and recover nasal breathing to relieve chronic inflammation.

Purpose of the study. Assessment of the degree of intraoperative bleeding in patients with chronic rhinosinusitis.

Materials and methods. On the basis of the FGBU SPB Research Institute of ENT of the Ministry of Health of the Russian Federation in the period from 2020 to 2021. the study of the effect of local intranasal glucocorticosteroids (INGKS) in the intraoperative period in patients with chronic polypous rhinosinusitis was carried out. The total amount of blood loss during surgery for chronic polypous rhinosinusitis in patients who used mometasone furoate preoperatively and in patients not taking topical hormonal drugs was analyzed.

Results. In the study group, the average blood loss per operation was 257 ml, in the control group – 401 ml. In patients who took intranasal glucocorticosteroids during surgery, the intensity of bleeding is less pronounced. Undoubtedly, there are many reasons that affect the intensity of bleeding in general, however, a decrease in the inflammatory response in the nasal cavity and a decrease in inflammatory metabolites have a beneficial effect on the state of the nasal mucosa.

Conclusion. The use of intranasal glucocorticosteroids in the preoperative period has a positive effect on reducing the inflammatory process in the nasal cavity, which helps to reduce the intensity of intraoperative bleeding.

Keywords: inflammation, polyposis, sinus surgery, corticosteroid use, mometasone furoate

For citation: Chernushevich I.I., Naumenko A.N., Voronov A.V., Golubev A.Yu., Kozyreva E.E. The use of intranasal glucocorticosteroids in patients with chronic rhinosinusitis in the preoperative period. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):51–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-51-55>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический риносинусит (ХРС) – распространенное заболевание, встречающееся повсеместно, характеризующееся воспалением слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа [1, 2]. По определению EPOS 2020 г., подтверждением диагноза «ХРС» считается наличие двух и более симптомов, один из которых – заложенность носа либо выделения из носа, причем эти симптомы должны присутствовать не менее 3 мес. в году [3].

Существует множество причин, вызывающих риносинусит [4–6]. Достаточно часто встречающимися являются особенности анатомического строения полости носа как в области выводных протоков пазух, так и в сочетании с искривлением перегородки носа, особенно варианты, провоцирующие сужение пространств в области дренажных путей околоносовых пазух, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса [7–10]. Особое внимание следует обратить на искривление перегородки, находящееся на уровне переднего конца средней носовой раковины (III и IV типы по классификации R. Mladina или IV тип по классификации M. Cottle), которые патогенетически связаны с развитием хронического воспаления в области среднего носового хода [11, 12]. Сужение в этих местах ведет к соприкосновению противоположных участков слизистой, что приводит к нарушению вентиляции пазух и работы мукоцилиарного транспорта и, как следствие, формированию биопленок с поддержанием стойкого воспалительного процесса. Такие изменения могут сочетаться с другими причинами, вызывающими ХРС [3, 6, 8, 13].

Среди консервативной терапии препаратами выбора с доказанной эффективностью являются интраназальные глюкокортикостероиды и изотонические солевые растворы [3]. В то же время в зависимости от течения процесса терапия может дополняться и другими лекарствами. Учитывая многообразие этиологических факторов, консервативное лечение подбирается для каждого конкретного пациента индивидуально [13–17].

Стоит отметить, что воспаление как типовой патологический процесс вызывается повреждающими факторами различной этиологической природы; они инициируют активацию ферментов в зоне повреждения, таких как липоксигеназа и циклооксигеназа, обеспечивающих развитие каскада реакций преобразования арахидоновой

кислоты и, соответственно, появление лейкотриенов и простагландинов [18–21]. Последние обладают мощным вазоактивным действием, регулируют тонус и проницаемость сосудов, гемостатические реакции, вызывая развитие экссудации и эмиграции лейкоцитов [18].

Согласно согласительному документу EPOS 2020 г. и клиническим рекомендациям, эффективность интраназальных глюкокортикостероидов (ИНГКС) при ХРС имеет самую высокую (Ia) степень доказательности, тем самым делая использование этих препаратов терапией первой линии в лечении этого заболевания и при контроле его проявлений [2–4].

Учитывая высокую эффективность этих препаратов и их широкое применение при лечении острого риносинусита или обострения ХРС у взрослых, важно, чтобы ИНГКС имели благоприятное соотношение пользы и риска [3, 14, 15, 19]. Одним из таких препаратов является назальный спрей мометазона фуруат.

Наряду с очень высокой местной активностью, мометазона фуруат обладает низкой системной биодоступностью (0,1%), за счет чего не достигает высоких дозировок системных концентраций и не вызывает клинически значимых побочных эффектов [14, 20]. Существует обеспокоенность влиянием ИНГКС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у пациентов, особенно у детей, но в исследовании, где пациенты получали назальный спрей мометазона фуруат на протяжении года, значительного влияния обнаружено не было [19].

Мометазона фуруат оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие, тормозит высвобождение медиаторов воспаления, повышает продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы, что обуславливает снижение высвобождения арахидоновой кислоты и, как следствие, угнетение синтеза продуктов ее метаболизма – лейкотриенов, простагландинов. Предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительный экссудат и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, приводит к уменьшению процессов инфильтрации, грануляции, сосудистых реакций. Все это благоприятно влияет на слизистую оболочку полости носа, уменьшает выраженность или полностью купирует клиническую картину ХРС [18, 21].

Показанием к проведению хирургического вмешательства являются: отсутствие стойкой положительной

динамики от адекватной консервативной терапии, наличие анатомических предпосылок, различные формы грибкового синусита, синдром немого синуса и внутричерепные и орбитальные осложнения [2, 4, 20].

После выявления причин риносинусита при невозможности устранения их консервативным путем и при рецидивирующем течении хирургическое лечение, согласно концепции, разработанной В. Мессерклингером, будет направлено на восстановление нормальной работы естественных соустьев, в т. ч. остиомеатального комплекса, для улучшения вентиляции и дренажа околоносовых пазух и восстановления носового дыхания для купирования хронического воспаления [22–24].

Пациентов при планировании плановых оперативных вмешательств необходимо подготавливать, это актуально и для пациентов с хроническим риносинуситом. В частности, использование схем ИНГКС в сочетании с ирригацией полости носа солевыми растворами приводит к снижению воспалительного процесса в полости носа и, следовательно, риска интраназальных и послеоперационных осложнений.

Нами среди ИНГКС выбран оригинальный препарат с действующим веществом мометазона фуруат. При применении ИНГКС необходимо учитывать риски атрофических изменений со стороны слизистой оболочки полости носа, особенно это важно в предоперационной подготовке. У препарата имеется доказательная база, иллюстрирующая безопасность его применения: использование мометазона фуруата на протяжении четырех недель не приводило к повреждению ДНК в клетках слизистой оболочки полости носа, что указывало на отсутствие атрофических изменений [14, 25].

Мы в своей практике в предоперационном периоде ринологическим больным назначаем препарат с действующим веществом мометазона фуруат по 100 мкг два раза в сутки, как правило, за 2 нед. до оперативного лечения. Это обусловлено рядом причин – как в рамках предшествующей консервативной терапии, о которой говорилось выше, так и для профилактики операционных кровотечений.

Цель исследования. Оценить степень интраоперационного кровотечения у пациентов с хроническим риносинуситом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУ СПб НИИ ЛОР МЗ РФ в период с 2020 по 2021 г. провели исследование влияния использования местных ИНГКС в интраоперационном периоде у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. Оценивалось количество интраоперационной потери крови путем подсчета жидкости в аспираторе после каждой операции.

Критерии включения: взрослые пациенты в возрасте 18 лет и старше, страдающие хроническим риносинуситом и предъявляющие жалобы, согласно определению EPOS 2020 г., без сопутствующей соматической патологии (болезни системы крови и сердечно-сосудистой

системы), без предшествующих оперативных вмешательств. В предоперационном периоде пациенты получали мометазона фуруат в дозировке 100 мкг два раза в сутки в течение 2 нед. до оперативного лечения. Критерия исключения: онкологические заболевания, детский возраст. Пациенты, которым производилось вскрытие лобной пазухи и клиновидных пазух, в исследование не включались.

Критерии включения в группу контроля были идентичными. Пациентам в контрольной группе в предоперационном периоде отменяли использование всех интраназальных глюкокортикостероидов, минимум за две недели до оперативного лечения.

Объем оперативного лечения включал в себя удаление полипозно-измененной ткани полости носа с двух сторон с помощью шейверной системы, парциальную этмоидотомию с двух сторон, вскрытие верхнечелюстных пазух с двух сторон. Всем пациентам проводилось аналогичное анестезиологическое пособие, включающее в себя использование препарата Севоран в условиях управляемой гипотонии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группу исследования и в контрольную группу вошли по 10 пациентов. В группе исследования средняя кровопотеря за операцию составила 257 мл, в контрольной – 401 мл.

У пациентов, которые принимали ИНГКС во время операции, интенсивность кровотечения менее выражена. Несомненно, существует множество причин, влияющих на интенсивность кровотечения в целом, однако снижение воспалительной реакции в полости носа и метаболитов воспаления благоприятно влияет на состояние слизистой оболочки полости носа. «Сухое» операционное поле способствует более четкой визуализации операционного поля и анатомических структур, снижению риска развития осложнений, сокращению времени операции. В послеоперационном периоде реактивные изменения со стороны слизистой оболочки полости носа менее выражены у пациентов, принимающих ИНГКС до операции, при сравнении с пациентами, не принимавшими ИНГКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение интраназальных глюкокортикостероидов в предоперационном периоде позитивно сказывается на снижении воспалительного процесса в полости носа, что способствует снижению интенсивности интраоперационного кровотечения. Опасность атрофических изменений слизистой оболочки полости носа, которая может возникать при использовании ИНГКС, при применении мометазона фуруата сводится к минимуму, что подтверждают исследования данного препарата. 

Поступила / Received 15.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2021
Принята в печать / Accepted 15.10.2021

- py. *Zhurnal otorinolaringologii i respiratornoy patologii = Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(4):62–68. (In Russ.) Available at: http://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
17. Bezrukova E.V., Khmel'nitskaya N.M., Afritonov M.A. Modern aspects of immunopathogenesis of chronic polyposis rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2017;3(14):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-16-23>.
 18. Kuprash D.V., Nedospasov S.A. Molecular and cellular mechanisms of inflammation. *Biohimiya = Biochemistry*. 2016;11(81):1477–1480. (In Russ.) Available at: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2016/81-11-1477>.
 19. Sastre J., Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1–12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448448>.
 20. Averbukh V.M., Svistushkin V.M. Therapeutic tactics for chronic rhinosinusitis. *RMJ*. 2014;(9):648–649. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/data/articles/Image/t22/n9/RMJ_22_9_2014.pdf.
 21. Sviryaeva E.N., Korneev K.V., Drutskaia M.S., Kuprash D.V. Mechanisms of restructuring of the immune response in viral-bacterial coinfections of the respiratory tract. *Biohimiya = Biochemistry*. 2016;81(11):1593–1603. (In Russ.) Available at: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2016/81-11-1593>.
 22. Kalyapin D.D. The use of intranasal spacers and implants for the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2018;(1):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-59-64>.
 23. Bolger W.E., Stammberger H., Ishii M., Ponikau J., Solaiyappan M., Zinreich S.J. The Anterior Ethmoidal "Genu": A Newly Appreciated Anatomic Landmark for Endoscopic Sinus Surgery. *Clin Anat*. 2019;32(4):534–540. <https://doi.org/10.1002/ca.23347>.
 24. Zhu M., Yan Y., Gong H., Wu Y., Tan G. Two different therapies for the middle turbinate during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(11):3079–3089. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06184-4>.
 25. Akkaş H., Aydın E., Türkoğlu Babakurban S., Yurtcu E., Yılmaz Özbeke O. Effect of mometasone furoate nasal spray on the DNA of nasal mucosal cells. *Türk J Med Sci*. 2018;48(2):339–345. <https://doi.org/10.3906/sag-1711-3>.

Информация об авторах:

Чернушевич Игорь Иванович, д.м.н., врач-оториноларинголог, старший научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологических методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; igor1st@mail.ru

Науменко Аркадий Николаевич, к.м.н., врач-оториноларинголог, заместитель главного врача по хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; naumenko.rhinosurgery@gmail.com

Воронов Алексей Владимирович, к.м.н., врач-оториноларинголог, заместитель директора по клинической работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; voronovdoc@mail.ru

Голубев Арсений Юрьевич, очный аспирант, врач-оториноларинголог, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; arseni-golubev@yandex.ru

Козырева Екатерина Евгеньевна, к.м.н., врач-оториноларинголог, младший научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологических методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; posobilo@mail.ru

Information about the authors:

Igor I. Chernushevich, Dr. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist Senior Researcher of the Department of Development and Implementation of High-tech Methods of Treatment, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaia St., St Petersburg, 190013, Russia; igor1st@mail.ru

Arkadiy N. Naumenko, Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Deputy Head Physician for Surgery, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaia St., St Petersburg, 190013, Russia; naumenko.rhinosurgery@gmail.com

Aleksey V. Voronov, Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Deputy Director for Clinical Work, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaia St., St Petersburg, 190013, Russia; voronovdoc@mail.ru

Arseniy Y. Golubev, Student Surgery, Otorhinolaryngologist, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaia St., St Petersburg, 190013, Russia; arseni-golubev@yandex.ru

Ekaterina E. Kozyreva, Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Junior Researcher of the Department of Development and Implementation of High-tech Methods of Treatment, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaia St., St Petersburg, 190013, Russia; posobilo@mail.ru

Эффективное лечение разных форм синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков

Е.В. Уварова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, elena-uvarova@yandex.ru

Е.П. Хашченко², <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>, khashchenko_elena@mail.ru

С.О. Кюрдзиди¹, <https://orcid.org/0000-0002-6316-1325>, dr.kyurdzidis@gmail.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Обзор посвящен актуальной проблеме диагностики и определения тактики лечения девочек-подростков с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Рассмотрены данные современных литературных источников об эпидемиологии и классификации заболевания, а также адаптации общих принципов для ведения юных пациенток, учитывая их возрастные особенности. Представлены эффективные тактики лечения девочек-подростков с СПКЯ в зависимости от вида. Сегодня в медицинских кругах существует ряд противоречий, связанных как с диагностикой, так и с лечением заболевания. Так, применение широко известных Роттердамских критериев затрудняет диагностику СПКЯ у девочек-подростков, поскольку критерии не учитывают процессы, характерные для периода полового созревания. Такие проявления, как акне, гирсутизм, нарушения менструального цикла, высокий уровень андрогенов и морфология поликистозных яичников на УЗИ органов малого таза, следует оценивать, учитывая возраст, половое созревание, гормональный баланс с оценкой соотношения ЛГ (лютеинизирующего гормона) / ФСГ (фолликулостимулирующего гормона) и индекса свободных андрогенов. Нет единства в медицинских кругах и относительно тактики лечения СПКЯ. Международные сообщества выделили две основные цели в тактике ведения пациенток: нормализацию менструальной функции и улучшение качества жизни пациенток путем предотвращения клинической симптоматики гиперандрогении, профилактику метаболических нарушений гиперпластических процессов в органах-мишенях. Наш анализ объективных научных данных показал, что для лечения юных пациенток с СПКЯ, гиперандрогенией и наличием психосоматических нарушений следует применять современные монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с добавлением фоллатного компонента.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, подростки, этинилэстрадиол, дроспиренон

Для цитирования: Уварова Е.В., Хашченко Е.П., Кюрдзиди С.О. Эффективное лечение разных форм синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков. *Медицинский совет*. 2021;(21-2):56–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-56-60>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effective treatment of different types of polycystic ovary syndrome in adolescent girls

Elena V. Uvarova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, elena-uvarova@yandex.ru

Elena P. Khashchenko², <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>, khashchenko_elena@mail.ru

Stanislav O. Kyurdzidi^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6316-1325>, dr.kyurdzidis@gmail.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

This review is addressing an urgent problem of diagnosis and treatment strategy of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. We analysed data from modern literary publications on the epidemiology and classification of the disease, as well as the adaptation of general principles for the management of young female patients tailored to their age peculiarities. The effective treatment strategies for adolescent girls with PCOS depending on its type are presented. Today there are several contradictions associated with both the diagnosis and treatment of the disease in the medical community. Thus, the use of the well-known Rotterdam criteria makes it difficult to diagnose PCOS in adolescent girls, since the criteria do not take into account characteristic changes that occur during puberty. Such manifestations as acne, hirsutism, menstrual irregularities, high androgen levels and morphology of polycystic ovaries on pelvic ultrasound imaging should be assessed with due account for age, puberty, hormonal balance with an assessment of the ratio of LH (lutinizing hormone)/FSH (follicle-stimulating hormone) and Free Androgen Index. There is no consensus in the medical community regarding the treatment strategy for PCOS. International communities have identified two main goals in the management of patients: normalization of menstrual function and improvement of the patients' quality of life by preventing clinical symptoms of hyperandrogenism, and metabolic disorders of hyperplastic processes in target organs.

Our analysis of objective scientific data showed that modern monophasic combined oral contraceptives (COCs) supplemented by of a folate component should be used to treat young female patients with PCOS, hyperandrogenism and psychosomatic disorders.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, adolescents, ethinyl estradiol, drospirenone

For citation: Uvarova E.V., Khashchenko E.P., Kyurdzidi S.O. Effective treatment of different types of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-56-60>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Раньше диагностический поиск синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) проводился только среди взрослых женщин, т. к. отличительные черты синдрома: гиперандрогения, нарушения менструального цикла и/или поликистозная морфология яичников – характерны для физиологического течения пубертатного периода и считаются нормой для подростков. Тем не менее клинические проявления могут также включать хроническую ановуляцию, метаболическую дисфункцию и ожирение [1–7]. Вследствие этого у пациенток с СПКЯ, не получающих патогенетическую терапию, может развиваться инсулинорезистентность с компенсирующей гиперинсулинемией, а большинство женщин с ожирением имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2-го типа. Формирующийся СПКЯ может стать причиной первичного бесплодия на фоне продолжительной эндокринной ановуляции [1, 2, 4, 5].

По данным немногочисленных популяционных исследований, симптомокомплекс встречается от 0,8–3% у американских и иранских, 5,29% у тайских и 2,2–7,5% у российских подростков в общей популяции и до 68% у пациенток с проявлением гирсутизма и нарушением менструальной функции [5, 8, 9].

С периода введения первых международных критериев диагностики заболевания у женщин Национальным институтом здоровья (National Institutes of Health) в 1990 г. многое изменилось. Так, с 2003 г., основываясь на принятых к практическому применению в Роттердаме рекомендациях Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine – ASRM), разделяют четыре типа проявления СПКЯ: классический (фенотип А), характеризующийся гиперандрогенией, хроническим нарушением менструального цикла и поликистозной структурой яичников по данным УЗИ ОМТ; ановуляторный (фенотип В) – гиперандрогения и олиго-/ановуляция без ультразвуковой картины изменения яичников; овуляторный (фенотип С) – регулярный менструальный цикл на фоне гиперандрогении и данных о поликистозных изменениях яичников; неандрогенный (фенотип D) – при хронической олиго-/ановуляции и поликистозной структуре яичников на фоне отсутствия клинической/биохимической гиперандрогении [4]. Диагноз устанавливается при нали-

чии двух из трех признаков: клинической и/или биохимической гиперандрогении, олиго-/ановуляции и сонографических признаков поликистозных яичников после исключения других эндокринологических патологий, которые могут имитировать СПКЯ [1, 2].

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

При обследовании подростков в настоящее время применяются Роттердамские критерии для взрослых. Рекомендуется обязательное наличие гиперандрогении при нерегулярном менструальном цикле, однако проведение УЗИ остается актуальным для определения точного фенотипа [5–10].

Применение взрослых критериев, несомненно, затрудняет диагностику, поскольку алгоритм включает физиологические события, нормальные для периода полового созревания [5–10]. Для диагностики СПКЯ у подростков и обоснованного ведения таких пациенток на основании референсных значений, адаптированных для пациенток с гинекологическим возрастом менее 8 лет, разработан диагностический алгоритм и формируются клинические рекомендации.

Такие проявления, как акне, гирсутизм, нарушения менструального цикла, высокий уровень андрогенов и морфология поликистозных яичников на УЗИ органов малого таза, следует оценивать, учитывая возраст, половое созревание, гормональный баланс с оценкой соотношения ЛГ/ФСГ и индекса свободных андрогенов, а также структуру яичников по данным УЗИ [1, 2, 5, 8–10]. Единственный критерий, который свободно возможно применять, – это исключение других состояний, имитирующих СПКЯ.

Отечественными учеными уже выявлены гормональные и эхографические, имеющие высокую чувствительность (75,0–93 и 81,0–83,0%) и специфичность (83,0–93,0 и 83,0%) соответственно, а также клинические маркеры СПКЯ у подростков. Помимо проявлений олиго-/аменореи с менархе, гирсутизма, высокого ИМТ и метаболических нарушений, к ним относятся: АМГ > 7,2 нг/мл, ИСА > 2,75, тестостерон > 1,15 нмоль/л, андростендион > 11,45 нг/мл, ЛГ/ФСГ > 1,23, объем яичников средний (v) > 10,70 см³, яичниково-маточный индекс > 3,95 и другие показатели. При использовании более четырех критериев точность диагностики СПКЯ составляет выше 90%. При этом оказалось, что уровень АМГ в сочетании с концентрацией лептина, отражающего метаболический баланс пациенток, имеет высокую специфичность к СПКЯ [11].

Так как гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система у подростков еще продолжает формироваться, в течение первого года после менархе 85% циклов являются ановуляторными, а 59% циклов могут сохранять характер и через 3 года [1, 2, 4, 5]. Также увеличение массы тела, гиперинсулинемия, функциональная гиперандрогения, включая акне и гирсутизм легкой степени тяжести, являются физиологическими состояниями в период полового созревания девушки на фоне стабилизации ритма периодического выброса гонадотропин-рилизинг-гормона. При нормальном развитии пациентки проявления особенностей пубертатного периода самостоятельно проходят. В связи с этим девочки-подростки с такой клинической картиной должны сопровождаться до взрослого возраста [1–5, 12]. Поэтому к моменту настороженности клинициста о СПКЯ у подростка проявления вирилизации, нарушений менструального цикла и липидного обмена являются стойкими. Выраженные изменения внешнего вида и нестабильная менструальная функция, неудовлетворяющие пациенток на протяжении до 5 лет, становятся причиной их регулярного стрессового состояния на почве нарушения пищевого поведения и других аффективных расстройств. Вследствие этого ухудшается качество жизни пациенток и усугубляются психосоматические процессы [3–5].

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика лечения синдрома зависит от клинических проявлений симптомов, данных исследований и отсутствия сопутствующих заболеваний, влияющих на гуморальную регуляцию. [5, 8–10, 13, 14]. Международными сообществами выделены две основные цели в тактике ведения пациенток: нормализация менструальной функции и улучшение качества жизни пациенток путем предотвращения клинической симптоматики гиперандрогении, профилактика метаболических нарушений гиперпластических процессов в органах-мишенях [3–5, 12].

Учитывая положительный эффект, об этом официально не заявлено производителями в аннотации к препарату в целях нормализации гормонального фона и метаболических процессов, соответственно, при восстановлении менструального цикла применяются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). При назначении КОК, в т. ч. для подростков, особое внимание стоит уделить наличию половой жизни у пациентки и необходимости в надежной контрацепции [1, 3, 4, 12, 14]. Предпочтительно применять монофазные низко- и микродозированные КОК в режиме «21 + 7 и 24 + 4 дня» под динамическим контролем гинеколога в течение 3 и более месяцев [4, 10, 13, 15]. В ситуации недостатка витаминов группы В и выраженного проявления акне и алопеции важно выбрать КОК, дополненный фолатным компонентом. В результате 6-месячного курса гормональной терапии с добавлением фолатов у 84% девочек-подростков эффективно купируются проявления дисменореи и у 72% улучшается состояние кожи лица и шеи, что положительно влияет на психоэмоциональное состояние и качество их жизни [5, 13].

Из широкого спектра комбинированных препаратов наилучшую эффективность у подростков демонстрирует комбинация этинилэстрадиола (30 или 20 мкг) с дроспиреноном (3 мг) в варианте 24-дневного режима приема [10, 16]. Дроспиренон является производным 17 α -спиронолактона и имеет фармакологический профиль, аналогичный профилю природного прогестерона. В отличие от других прогестагенов последнего поколения, которые являются производными 19-нортестостерона, дроспиренон имеет антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффект и не обладает эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью [10, 16]. Более того, дроспиренон превосходит аналоги в снижении общего холестерина и индекса НОМА, что означает эффективность в модулировании метаболизма липидов и снижении инсулинорезистентности [10, 15].

Помимо этинилэстрадиола и дроспиренона, фолаты в выпускающемся составе имеют лишь некоторые современные КОК. Производные фолиевой кислоты – важные составляющие процессов жизнедеятельности клеток и синтеза нейромедиаторов, регулирующих психоэмоциональное состояние, аппетит и сон [10, 16].

Следовательно, имеющийся эффект дроспиренона в стабилизации соотношения ЛГ/ФСГ, метаболизма липидов и снижении масса тела дополняется купированием причины большинства негативных эмоциональных всплесков. Поэтому группа пациенток с хронической олигоменореей, стойким гирсутизмом и нарушениями психоэмоционального и метаболического баланса должна наблюдаться врачом на фоне медикаментозной терапии КОК с фолатным компонентом и изменения стиля жизни в сторону физической активности, т. к. физиологическая активность чрезмерно развитой жировой ткани может усугубить уже имеющиеся нарушения [1, 4, 10, 13, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СПКЯ – сложное эндокринно-гинекологическое заболевание, нарушающее комплекс физиологических процессов женщин всех уровней репродуктивного возраста. Диагностика и лечения данного синдрома у подростков долгое время проводились с применением Роттердамских рекомендаций, разработанных для взрослых. В настоящее время уже доказана малоэффективность такого подхода и необходимость использования узконаправленных алгоритмов. В научной практике уже имеется объем подтвержденных данных, достаточных для разработки клинических рекомендаций для диагностики и лечения СПКЯ у подростков. Учитывая данные клинической практики об улучшении физиологического и психоэмоционального состояния девочек-подростков, можно говорить о том, что для лечения юных пациенток с СПКЯ, гиперандрогенией и наличием психосоматических нарушений следует применять современные монофазные КОК с добавлением фолатного компонента. 

Поступила / Received 10.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2021
Принята в печать / Accepted 22.11.2021

- Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E. et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415–1426. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>.
- Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E. et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291–1300. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e157–e171. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002656>.
- Fausser B.C.J.M., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28–38.e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>.
- Уварова Е.В. *Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей*. М.: Литтерра; 2009. 384 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090036.html>.
- Capozzi A., Scambia G., Lello S. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and adolescence: How can we manage it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;250:235–240. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.024>.
- Peña A.S., Metz M. What is adolescent polycystic ovary syndrome? *J Paediatr Child Health.* 2018;54(4):351–355. <https://doi.org/10.1111/jpc.13821>.
- Christensen S.B., Black M.H., Smith N., Martinez M.M., Jacobsen S.J., Porter A.H. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril.* 2013;100(2):470–477. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.001>.
- Kaewnin J., Vallibhakara O., Arj-Ong Vallibhakara S., Wattanakrai P., Butsipoom B., Somsook E. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in Thai University adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(6):476–480. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1409716>.
- Jing L., Jing R., Wenxia S. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:13–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.013>.
- Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Наджарян А.Г. Алгоритм диагностики и ведения женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем репродуктивном возрасте. *Акушерство и гинекология*. 2021;(3 прил.): 29–32. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/ALGORITM-DIAGNOSTIKI-I-VEDENIYA-JENSHIN-S-SINDROMOM-POLIKISTOZNYH-YaChNIKOV-V-RANNEM-REPRODUKTIVNOM-VOZRASTE.html>.
- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364–379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>.
- Green L.J., O'Brien P., Panay N., Craig M. Management of Premenstrual Syndrome: Green-top Guideline No. 48. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(3):124:e73–e105. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14260>.
- Хашченко Е.П., Наджарян А.Г., Уварова Е.В. Эффективность дифференцированного подхода к терапии пациентов с синдромом поликистозных яичников с использованием инозитолов и комбинированных оральных контрацептивов в раннем репродуктивном возрасте. *Акушерство и гинекология*. 2021;(3):154–166. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.154-166>.
- Podfigurna A., Meczekalski B., Petraglia F., Luisi S. Clinical, hormonal and metabolic parameters in women with PCOS with different combined oral contraceptives (containing chlormadinone acetate versus drospirenone). *J Endocrinol Invest.* 2020;43(4):483–492. <https://doi.org/10.1007/S40618-019-01133-3>.
- Pkhaladze L., Barbakadze L., Kvashilava N. Myo-Inositol in the Treatment of Teenagers Affected by PCOS. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1473612. <https://doi.org/10.1155/2016/1473612>.

References

- Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E. et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415–1426. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>.
- Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E. et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291–1300. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e157–e171. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002656>.
- Fausser B.C.J.M., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28–38.e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>.
- Uvarova E.V. *Pediatric and adolescent gynecology: a guide for physicians*. M.: Litterra; 2009. 384 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090036.html>.
- Capozzi A., Scambia G., Lello S. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and adolescence: How can we manage it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;250:235–240. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.024>.
- Peña A.S., Metz M. What is adolescent polycystic ovary syndrome? *J Paediatr Child Health.* 2018;54(4):351–355. <https://doi.org/10.1111/jpc.13821>.
- Christensen S.B., Black M.H., Smith N., Martinez M.M., Jacobsen S.J., Porter A.H. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril.* 2013;100(2):470–477. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.001>.
- Kaewnin J., Vallibhakara O., Arj-Ong Vallibhakara S., Wattanakrai P., Butsipoom B., Somsook E. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in Thai University adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(6):476–480. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1409716>.
- Jing L., Jing R., Wenxia S. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:13–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.013>.
- Khashchenko E.P., Uvarova E.V., Nadzharyan A.G. Algorithm for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in women of early reproductive age. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;(3 Suppl.):29–32. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/ALGORITM-DIAGNOSTIKI-I-VEDENIYA-JENSHIN-S-SINDROMOM-POLIKISTOZNYH-YaChNIKOV-V-RANNEM-REPRODUKTIVNOM-VOZRASTE.html>.
- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364–379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>.
- Green L.J., O'Brien P., Panay N., Craig M. Management of Premenstrual Syndrome: Green-top Guideline No. 48. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(3):124:e73–e105. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14260>.
- Khashchenko E.P., Nadzharyan A.G., Uvarova E.V. Effectiveness of a differentiated approach to the treatment of patients with polycystic ovary syndrome using inositols and combined oral contraceptives in early reproductive age. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;(3):154–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.154-166>.
- Podfigurna A., Meczekalski B., Petraglia F., Luisi S. Clinical, hormonal and metabolic parameters in women with PCOS with different combined oral contraceptives (containing chlormadinone acetate versus drospirenone). *J Endocrinol Invest.* 2020;43(4):483–492. <https://doi.org/10.1007/S40618-019-01133-3>.
- Pkhaladze L., Barbakadze L., Kvashilava N. Myo-Inositol in the Treatment of Teenagers Affected by PCOS. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1473612. <https://doi.org/10.1155/2016/1473612>.

Информация об авторах:

Уварова Елена Витальевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующая 2-м гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; elena-uvarova@yandex.ru

Хашченко Елена Петровна, к.м.н., врач-гинеколог, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; khashchenko_elena@mail.ru

Кюрдзиди Станислав Олегович, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dr.kyurdzidis@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Uvarova, Dr. Sci. (Med.), CCorr. Member RAS, Professor at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; elena-uvarova@yandex.ru

Elena P. Khashchenko, Cand. Sci. (Med.), Gynecologist, Senior Researcher of Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; khashchenko_elena@mail.ru

Stanislav O. Kyurdzidi, Postgraduate Student at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dr.kyurdzidis@gmail.com

Коррекция гастрокардиального синдрома у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы в ходе антирефлюксных операций

Т.В. Хоробрых[✉], horobryh68@list.ru, А.А. Воеводина, Д.А. Ефремов, В.И. Короткий, Н.Р. Хусаинова, Х.У. Элифханова, А.Я. Малюгина, И.А. Мартынов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в 90% случаев является основной причиной развития рефлюкс-эзофагита. В доктрине выделена большая группа внепищеводных проявлений рефлюкс-эзофагита, среди которых гастрокардиальный синдром.

Цель. Оценить эффективность проведения антирефлюксной операции у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы через призму ее результативности в динамике регрессии гастрокардиального синдрома.

Материал и методы. В работе представлены результаты диагностики и хирургического лечения 101 больного с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы.

Результаты. По данным инструментальных методов исследования кардиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы выявлены у 45 (44,5%) пациентов, кардиофундальные – у 40 (39,6%), субтотальные – у 15 (14,8%), тотальные – у 1 (0,9%). Основное место в клинической картине гастрокардиального синдрома занимал болевой синдром за грудиной (83,1%). Так, аритмии встречались у 16 (40,0%) пациентов с кардиофундальными, у 10 (66,6%) – с субтотальными и у 1 (100,0%) пациента с тотальными грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, а стенокардия характерна для кардиальных грыж и наблюдалась у 20 (44,4%) больных. Клинические проявления рефлюксной стенокардии и аритмии зависели от степени укорочения пищевода. Так, аритмии чаще встречались у пациентов с кардиофундальными (50,0%), субтотальными (71,4%), тотальными (100,0%) грыжами пищеводного отверстия диафрагмы со II степенью укорочения пищевода, а стенокардия была характерна для кардиальных (75,0%) грыж пищеводного отверстия диафрагмы со II степенью укорочения пищевода. Рефлекторная стенокардия отмечалась чаще у больных старшей возрастной группы, а проявления аритмии регистрировались в более молодом возрасте. Была рассмотрена вариабельность сердечного ритма по данным электрокардиограммы и холтеровского мониторирования ЭКГ до и после оперативного лечения, где показатели достоверно ($p > 0,05$) снижались.

Выводы. Явления гастрокардиального синдрома регрессировали после антирефлюксной операции у 44 (43,5%) больных. Выполнение оперативного лечения из эндовидеохирургического доступа не ухудшило результатов хирургического лечения.

Ключевые слова: грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит, аритмия, рефлекторная стенокардия

Для цитирования: Хоробрых Т.В., Воеводина А.А., Ефремов Д.А., Короткий В.И., Хусаинова Н.Р., Элифханова Х.У., Малюгина А.Я., Мартынов И.А. Коррекция гастрокардиального синдрома у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы в ходе антирефлюксных операций. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):62–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-62-71>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Correction of gastrocardial syndrome in patients with hernias of the esophageal orifice of the diaphragm during antireflux operations

Tatiana V. Khorobrykh[✉], horobryh68@list.ru, Anna A. Voevodina, Denis A. Efremov, Valentin I. Korotkiy, Nelli R. Khusainova, Khalisa U. Elifkhanova, Anastasia Ya. Malyugina, Ivan A. Martynov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Hernia of the esophageal opening of the diaphragm in 90% of cases is the main cause of the development of reflux esophagitis. The doctrine highlighted a large group of extraesophageal manifestations of reflux esophagitis, including gastrocardiac syndrome.

Aim. The purpose of this publication is to evaluate the effectiveness of antireflux surgery in patients with hiatal hernia through the prism of its effectiveness in the dynamics of gastrocardial syndrome regression.

Material and methods. The paper presents the results of diagnostics and surgical treatment of 101 patients with hiatal hernia.

Results. According to the data of instrumental research methods, cardiac hernias of the esophageal opening of the diaphragm were detected in 45 (44.5%) patients, cardiofundal in 40 (39.6%), subtotal in 15 (14.8%), total in 1 (0.9%). The main place

in the clinical picture of gastrocardial syndrome was occupied by the pain syndrome behind the breastbone (83.1%). Thus, arrhythmias were found in 16 (40.0%) patients with cardiofundal, in 10 (66.6%) subtotal and in 1 (100.0%) total hiatal hernia, and angina pectoris is characteristic of cardiac hernias and was observed in 20 (44.4%) patients. The clinical manifestation of reflex angina pectoris and arrhythmias depended on the degree of shortening of the esophagus. Thus, arrhythmias were more common in patients with cardiofundal (50.0%), subtotal (71.4%), total (100.0%) hiatal hernia with II degree of shortening of the esophagus, and angina pectoris characteristic of cardiac (75.0%) hiatal hernia with II degree of shortening of the esophagus. Reflex angina is typical for patients of the older age group, and manifestations of arrhythmia are recorded at a younger age. Heart rate variability was considered, according to electrocardiogram and Holter ECG monitoring before and after surgical treatment, where the parameters significantly ($p > 0.05$) decreased.

Conclusions. The phenomena of gastrocardial syndrome regressed after antireflux surgery in 44 (43.5%) patients. Surgical treatment from the endovideosurgical approach did not worsen the results of surgical treatment.

Keywords: hiatal hernias, reflux esophagitis, arrhythmia, reflex angina

For citation: Khorobrykh T.V., Voevodina A.A., Efremov D.A., Korotkiy V.I., Khusainova N.R., Elifkhanova Kh.U., Malyugina A.Ya., Martynov I.A. Correction of gastrocardial syndrome in patients with hernias of the esophageal orifice of the diaphragm during antireflux operations. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):62–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-62-71>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и рефлюкс-эзофагит (РЭ), представляющие наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта [1, 2], нередко имеют сочетанную патологию с иными заболеваниями [3], а также существенно снижают качество жизни [4, 5]. Увеличение количества больных с рефлюкс-эзофагитом, обусловленного грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, обусловлено и медико-социальным аспектом, выражающимся в наличии, с одной стороны, «типичных» симптомов, а, с другой стороны, «нехарактерных», то есть атипичных, клинических проявлений. Обоснованно отмечено возрастание в последние десятилетия интереса к исследованию функциональных взаимоотношений между желудочно-кишечным трактом, в частности пищеводом, и сердечно-сосудистой системой [6]. Чрезвычайно широкое распространение в повседневной врачебной практике приобрело установление фактов нарушений сердечного ритма, сердечных аритмий в этиологическом, клиническом, диагностическом и прогностическом плане [7]. Также отмечен предметный интерес клиницистов к вопросу о том, что единственным и возможным «нехарактерным», т. е. атипичным, клиническим проявлением рефлюкс-эзофагита выступает боль за грудиной, изменения сердечного ритма, артериального давления, так называемый гастрокардиальный синдром Удена – Ремхельда, в основе которого лежит висцерокардиальный рефлекс, обусловленный расположением большей части желудка в заднем средостении при грыже пищеводного отверстия диафрагмы [8]. Анатомо-топографические особенности расположения органов, сложность физиологических процессов, обеспечивающих деятельность пищевода, многообразие и динамичность патологических состояний, безусловно, сказываются на механизмах возникновения за грудиной болей [9], тем самым прослеживаются предпосылки к трансформации моторной функции пищевода к хаотичным непульсив-

ным сокращениям нижней трети пищевода, спазму мышц, обусловленному раздражением слизистой оболочки пищевода желудочным содержимым, способствующему болевому синдрому [10]. «Нежелательный» результат патологического рефлюкса может выражаться в тенденции нарушения кровоснабжения миокарда у больных с ишемической болезнью сердца, которая, в свою очередь, повышает показатели болевой и безболевой ишемии, увеличивает эпизоды ишемии [11].

Результаты динамических показателей диагностических исследований пришли к определению о содействии формирования нарушения ритма с автономной нервной системой. Необходимо отметить, что повышение тонуса блуждающего нерва у некоторых пациентов способствует парадоксальному возникновению тахикардии. Значимость чрезмерного воздействия блуждающего нерва на синусовый узел усматривают в более информативном содержании появления наджелудочковых аритмий и экстрасистол [12]. Справедливо и определение механического сдавления передней стенки левого предсердия посредством проходящей по пищеводу пищи у больных с ГПОД [13].

Вместе с тем достаточная степень взаимовлияния патологических изменений и отклонений сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта значительно ограничивают и затрудняют лечебно-диагностическую тактику, а равно и широкое внедрение сердечных препаратов, достигающих положительный симптоматический эффект за счет устранения спастической моторики пищевода и расслабления нижнего пищеводного сфинктера, фактически изменяют клиническую картину, течение и тяжесть основного заболевания.

Использование инструментальных методов диагностики, медицинские данные о пациенте, содержащие информацию о наличии у него конкретной симптоматики, позволяют «разумно» оценить, к примеру, реализацию оперативного вмешательства, а равно и определить тактику его лечения.

Цель исследования – оценка эффективности проведения антирефлюксной операции у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы через призму ее результативности в динамике регрессии гастрокардиального синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена 101 история болезни пациентов с ГПОД и РЭ в возрасте от 41 до 83 лет, оперированных с 2006 по 2020 г. Исследовали 57 (56,4%) мужчин и 44 (43,6%) женщины. Средний возраст пациентов составил 62,4±1,8 лет. Для исследования были выбраны пациенты, у которых диагностирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы на основании данных, полученных рентгенологическим методом и путем клинико-эндоскопических признаков. Кардиальные нарушения в виде стенокардического синдрома и аритмии выявлены и распределены в зависимости от вариантов грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Критериями исключения были пороки сердца, инфекционные заболевания, злокачественные новообразования.

На диагностическом этапе использовали информационные и технические средства инструментальной диагностики, такие как фиброэзофагогастродуоденоскопия, рентгеноскопия пищевода и желудка [14]. Электрокардиограмму проводили с целью анализа сердечных функций, таких как автоматизм, проводимость, рефрактерность. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на системе «Кардиотехника-400», ИНКАРТ, Санкт-Петербург. Анализировалась частота возникновения желудочковой, наджелудочковой экстрасистолы и эпизоды ишемии миокарда. Оценка полученных показателей обрабатывалась на параметрических и непараметрических методах математической статистики с использованием стандартного пакета программного обеспечения «Excel MS Office-2003».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности жалоб, характерных для гастрокардиального синдрома, у пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагитом представлены на *рис. 1*.

Основное место в клинической картине занимал болевой синдром, также имелась зависимость условий возникновения боли за грудиной. Достоверно ($p = 0,68$, $r = 0,353$, t -критерий Стьюдента = 0,533) отмечалась зависимость боли за грудиной после приема пищи и изменениями положения тела и при сочетании факторов: прием пищи и изменение положения тела и физическая нагрузка. Загрудинные боли наибольшей интенсивности встречались у пациентов, имеющих частую изжогу (83,1%). Все больные соблюдали основы изменения образа жизни и получали медикаментозную антирефлюксную терапию ингибиторами протонной помпы.

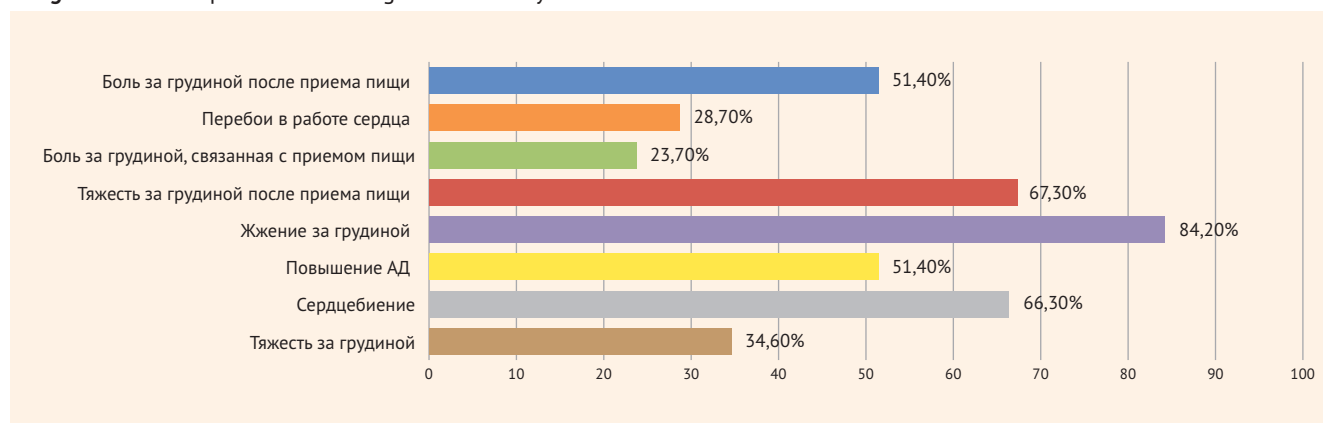
В анамнезе перенесенный инфаркт миокарда наблюдался у 5 (4,9%) пациентов, хроническая сердечная недостаточность (преимущественно II функционального класса) – у 29 (28,7%), атеросклероз коронарных артерий – у 27 (26,7%) и артериальная гипертензия у 52 (51,4%) человек. Диагностика ИБС основывалась на анамнестических данных, признаках ишемии миокарда при стресс-тестах на ЭКГ и коронароангиографии. Так, ИБС диагностирована у 63 (62,3%) из 101 пациента. Учитывая клинические проявления гастрокардиального синдрома, 25% пациентов не обращались к врачу, 75% обращались к терапевтам и кардиологам по поводу загрудинных болей, для их купирования применяли антиангинальные препараты: 87% больных получали β -адреноблокаторы, 75% – нитраты, 14% – блокаторы Са-каналов.

По классификации грыж пищеводного отверстия диафрагмы, разработанной Б.В. Петровским и Н.И. Каншиным в 1967 г. [15], и распределили частоту возникновения стенокардитического синдрома или аритмии в зависимости от варианта грыжи (*табл. 1*).

При разделении частоты возникновения рефлекторной стенокардии или аритмии от вариантов ГПОД оказалось, что у больных с кардиальными ГПОД преобладала стенокардия, а у больных с кардиофундальными и большими ГПОД превалировала аритмия ($r = 0,983$, t -критерий Стьюдента = 7,638, $p = 0,08$).

Совершенно справедлив вывод А.Ф. Черноусова об оценке приобретенного укорочения пищевода как закономерности осложнения рефлюкс-эзофагита на фоне скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

● **Рисунок 1.** Клинические проявления гастрокардиального синдрома
● **Figure 1.** Clinical presentations of gastrocardiac syndrome



мы [16]. Наличие рефлекторной стенокардии и аритмии, в зависимости от степени укорочения пищевода, выявленной при том или ином варианте грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, представлено на рис. 2. Для оценки степени укорочения пищевода (УП) применяли классификацию А.Ф. Черноусова 1965 г., согласно которой при I степени укорочение кардия фиксировано не выше 4 см над диафрагмой, при II степени – выше 4 см.

У больных с кардиальными ГПОД с укорочением пищевода I степени преобладала стенокардия у 14 (43,7%) из 32 пациентов, с УП II степени стенокардия выявлена у 6 (75%) из 8 пациентов. Так, аритмия наблюдалась у больных с кардиальными ГПОД и укорочением пищевода I степени у 6 (18,7%) пациентов, у больных с УП II степени – в 2 (25%) случаях. У больных с кардиофундальными ГПОД с укорочением пищевода I степени преобладала аритмия у 9 (45%) из 20 пациентов, с укорочением пищевода II степени – у 12 (50%) из 24 человек. Аритмия у больных с субтотальными ГПОД с укорочением пищевода I степени наблюдалась у 5 (71,4%) человек, с укорочением пищевода II степени – в 4 (57,1%) случаях, рефлекторная стенокардия – у 2 пациентов (28,5%) с укорочением пищевода I степени, у 3 (42,8%) больных с укорочением пищевода II степени. У пациентов с тотальными ГПОД превалировала аритмия.

Таким образом, клинические проявления рефлекторной стенокардии и аритмии у больных с ГПОД зависят от степени укорочения пищевода: чем степень выше, тем частота проявления стенокардии или аритмии возрастает. Так, аритмии встречаются чаще у пациентов с кардиофундальными, субтотальными и тотальными ГПОД с укорочением пищевода II степени, а рефлекторная стенокардия характерна для кардиальных ГПОД с укорочением пищевода II степени.

Аналогичным образом обоснованно высказывание о пусковом механизме рефлюкс-эзофагита в обострении коронарной болезни [17], это обусловлено сложностью физиологических процессов деятельности пищевода [18]. С возрастом риск атеросклероза увеличивается, применение антиангинальных препаратов оказывает расслабляющее воздействие на гладкую мускулатуру нижней трети пищевода, и, как результат, на увеличение числа и продолжительности рефлюксов [19].

По классификации возрастов, принятой Всемирной организацией здравоохранения, распределили возникновение рефлекторной стенокардии и аритмии у больных с ГПОД и рефлюкс-эзофагитом (табл. 2).

Объяснить полученные результаты можно следующим образом: рефлекторная стенокардия наблюдалась в пожилом возрасте и старческом возрасте ($p > 0,05$) на фоне коронарного атеросклероза, а аритмия, напротив, характерна для молодого возраста ($p > 0,05$).

Получены результаты вариативности распространения стенокардитически подобных болей и аритмии в зависимости от длительности заболевания РЭ и ГПОД у обследованных пациентов.

В табл. 3 отражено взаимоотягивающее влияние длительно существующего РЭ и ГПОД с рефлекторной стенокардией и аритмией у пациентов.

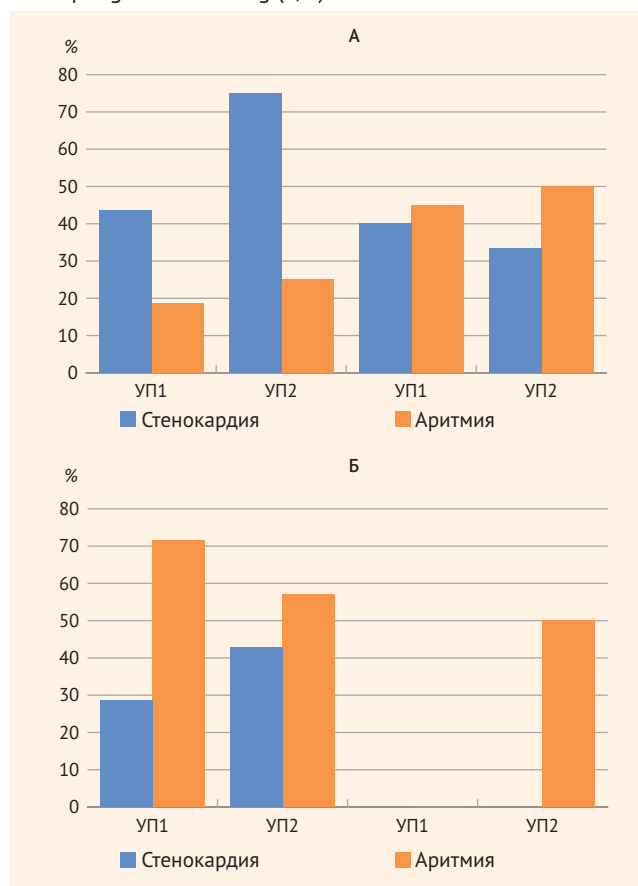
● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients

Варианты ГПОД	n = 101	Рефлекторная стенокардия	Аритмия
Кардиальные ГПОД	45	20 (44,4%)	8 (18,1%)
Кардиофундальные ГПОД	40	14 (35%)	16 (40%)
Субтотальные ГПОД	15	5 (33,3%)	10 (66,6%)
Тотальные ГПОД	1	0 (0%)	1 (100%)
Всего	n = 101	n = 41	n = 35

● **Рисунок 2.** Наличие рефлекторной стенокардии и аритмии по основному заболеванию в зависимости от степени укорочения пищевода (а, б)

● **Figure 2.** The presence of reflex angina pectoris and arrhythmia with underlying disease, depending on the degree of esophageal shortening (a, b)



● **Таблица 2.** Возрастные категории для рефлекторной стенокардии и аритмии

● **Table 2.** Age categories for reflex angina pectoris and arrhythmia

Возраст больных (в годах)	Рефлекторная стенокардия (n = 41)	Аритмия (n = 35)
18–44	6 (14,6%)	13 (37,1%)
45–59	8 (19,5%)	10 (28,5%)
60–74	13 (31,7%)	7 (20%)
75–90	14 (34,1%)	5 (14,3%)

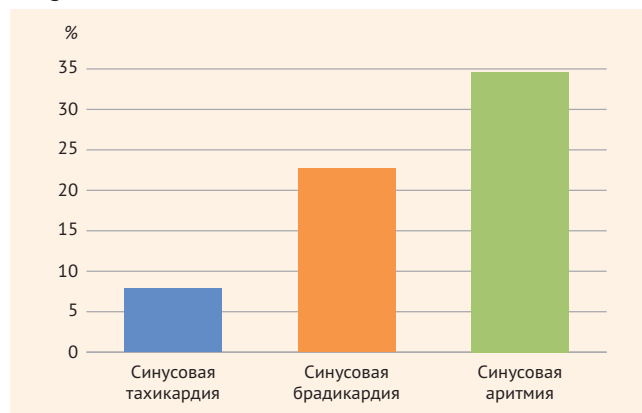
● **Таблица 3.** Длительность заболевания

● **Table 3.** Duration of the disease

Длительность заболевания	Рефлекторная стенокардия (n = 41)	Аритмия (n = 35)
До 1 года	3 (7,3%)	4 (11,4%)
От 1 до 5 лет	8 (19,5%)	6 (17,1%)
От 5 до 10 лет	12 (29,2%)	10 (28,5%)
Более 10 лет	18 (43,9%)	14 (40%)

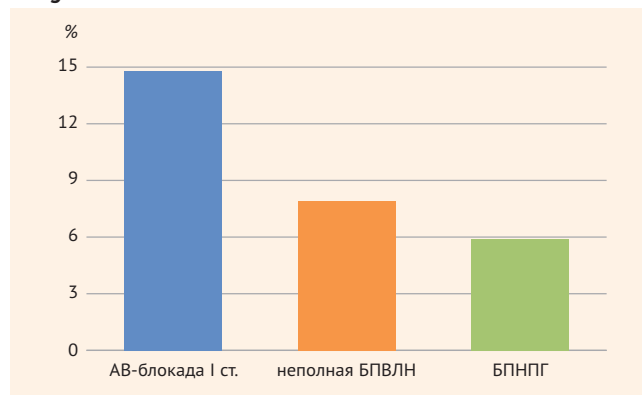
● **Рисунок 3.** Нарушения автоматизма

● **Figure 3.** Automatism abnormalities



● **Рисунок 4.** Нарушения проводимости

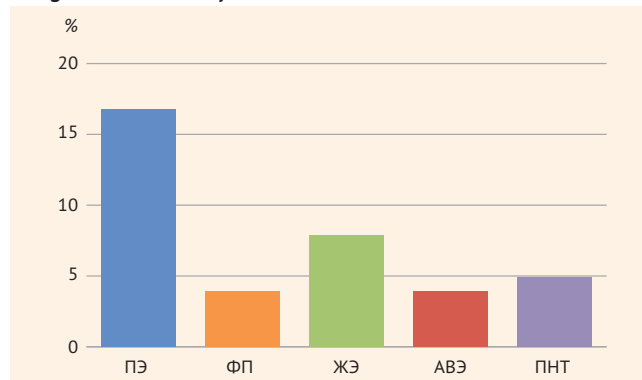
● **Figure 4.** Conduction abnormalities



Примечание. АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; БПВЛН – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса

● **Рисунок 5.** Нарушения возбудимости

● **Figure 5.** Irritability abnormalities



Примечание. ПЭ – предсердная экстрасистолия; ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; АВЭ – атриовентрикулярная экстрасистолия; ПНТ – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия.

Клинические проявления рефлекторной стенокардии и аритмии прогрессировали в зависимости от длительности основного заболевания ($p > 0,05$).

На этапе предоперационного обследования 101 больному выполнена электрокардиограмма, по данным которой были выявлены изменения. Нарушения автоматизма представлены на *рис. 3*.

Синусовая тахикардия наблюдалась у 8 (7,9%) пациентов, синусовая брадикардия – у 23 (22,7%), синусовая аритмия – у 35 (34,6%) больных.

Нарушения проводимости представлены на *рис. 4*.

АВ-блокада зарегистрирована у 15 (14,8%) пациентов, неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса – у 8 (7,9%) пациентов, а блокада правой ножки пучка Гиса – у 6 (5,9%).

Нарушения возбудимости по данным ЭКГ выглядели следующим образом (*рис. 5*).

Чаще всего выявлялась предсердная экстрасистолия у 17 (16,8%) пациентов, желудочковая экстрасистолия – в 8 (7,9%) случаях. Реже встречалась атриовентрикулярная экстрасистолия – у 4 пациентов (3,9%), фибрилляция предсердий – у 4 (3,9%), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия – у 5 (4,9 %) человек.

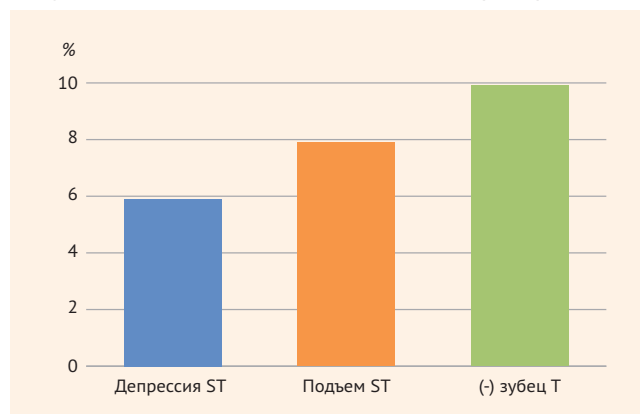
Динамика конечной части желудочкового комплекса представлена на *рис. 6*.

При анализе динамики конечной части желудочкового комплекса у 8 (7,9%) пациентов зарегистрирован подъем сегмента ST (во II стандартном отведении менее 0,5 мм), депрессия сегмента ST (в III стандартном отведении, косонисходящее более чем на 1 мм) наблюдалась у 6 (5,9%) пациентов, у 10 (9,9%) пациентов выявлялся отрицательный зубец Т (в III стандартном отведении).

По данным холтеровского мониторирования были установлены наиболее частые изменения сердечного ритма (*табл. 4*). Паузы, связанные с синусовой аритмией, у 30 (85,7%) из 35 пациентов с аритмиями, одиночные наджелудочковые – у 32 (31,6%) и желудочковые экстрасистолы – у 38 (37,6%), миграция водителя ритма – у 2 (1,9%) человек. Одиночные наджелудочковые экстрасистолы (преимущественно днем) и паузы ритма за счет синусовой аритмии были выявлены у пациентов с кардиофундаментальными

● **Рисунок 6.** Динамика конечной части желудочкового комплекса

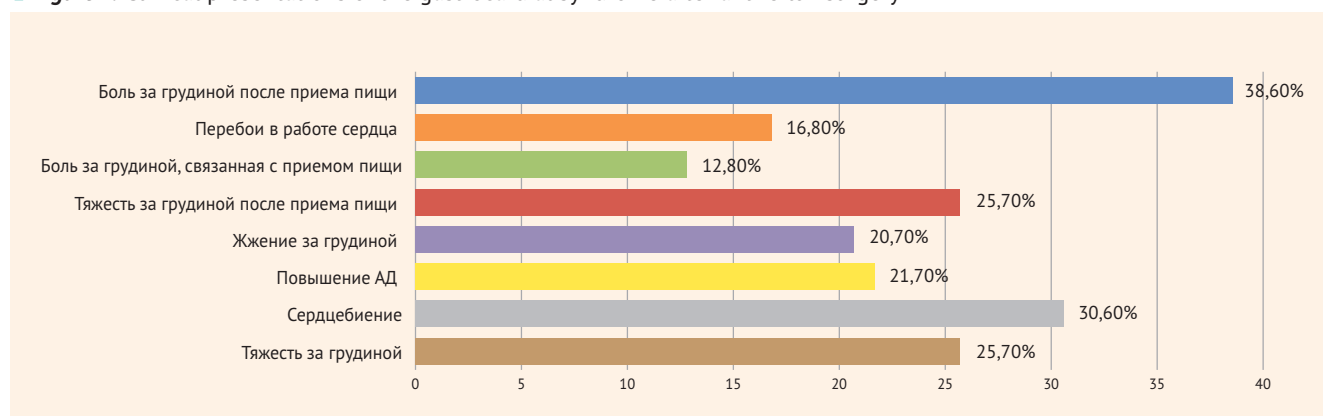
● **Figure 6.** Terminal ventricular complex changes against time



● **Таблица 4.** Результаты холтеровского мониторингирования
 ● **Table 4.** Holter monitor test results

Показатель	Кардиальная ГПОД	Кардиофундальная ГПОД	t	p	Субтотальная ГПОД	Тотальная ГПОД	t	p
	45	40			15	1		
НЖЭс	8 (17,7%)	15 (34,09%)	0,16	0,89	8 (53,3%)	1 (100%)	3,0	0,20
ЖЭс	13 (28,8%)	17 (42,5%)	0,11	0,93	7 (46,6%)	1 (100%)	2,5	0,24
Депрессия ST	4 (8,8%)	7 (17,5%)	0,25	0,84	4 (26,6%)	1 (100%)	1,5	0,36
ЖЭс и/или депрессия ST	5 (11,1%)	6 (15,0%)	0,66	0,62	3 (20%)	1 (100%)	1,3	0,4
ЧСС днем	79,8±10,7	81±9,4			80,8±15,5	84,3±12,1		
ЧСС ночью	65,1±11,1	60,5±13,1			58,6±6,9	52,6±8,1		

● **Рисунок 7.** Клинические проявления гастрокардиального синдрома после антирефлюксной операции
 ● **Figure 7.** Clinical presentations of the gastrocardial syndrome after antireflux surgery



ми ГПОД. Наблюдаемая частота и продолжительность депрессии сегмента ST достоверно высока ($p > 0,05$).

В ходе статистического анализа ($p > 0,05$) подтверждается зависимость частоты нарушения ритма сердца от варианта ГПОД. Как следует из *табл. 4*, наличие варианта ГПОД у больных с РЭ сопровождается увеличением значения показателей, т. е. сердечный ритм у больных с кардиофундальными и большими ГПОД обладает большей ригидностью.

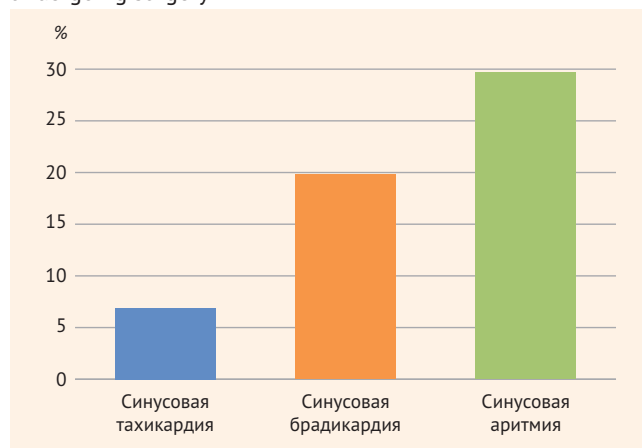
Реализация коррекции рефлюкс-эзофагита, обусловленного грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, безусловно, выполняется только хирургическим путем [20–23]. В предоперационном периоде (от 20 до 2 сут.) у пациентов с диагностированной ИБС терапия включала бета-блокаторы, которую продолжали и в послеоперационном периоде. 63 (62,3%) пациента с ИБС принимали антиангинальные препараты, назначенные кардиологом или терапевтом [8, 24, 25]. Больные с сердечной недостаточностью, нарушением систолической функции левого желудочка принимали иАПФ [26, 27]. Кроме того, в предоперационном периоде (за 10–14 дней до оперативного лечения) проводили дыхательную терапию с использованием небулайзера, иммуномодулятора «Галавит» для предотвращения осложнений, связанных с хроническим аспирационным синдромом. В хирургическом лечении успешно применяли метод формирования полной симметричной фундопликационной и гастропликационной манжеты, разрабо-

танный и усовершенствованный А.Ф. Черноусовым [28, 29]. Эндовидеохирургически прооперированы 63 пациента, из открытого доступа – 38 больных. Тактика хирургического вмешательства определялась исходя из степени укорочения пищевода: при укорочении пищевода I степени или без него выполняли фундопликацию по методике А.Ф. Черноусова, а при укорочении II степени – клапанную гастропликацию. Фундопликация из лапаротомного доступа выполнена у 31 (81,5%), из эндовидеохирургического доступа – у 53 (84,1%), клапанная гастропликация – у 7 (18,4%) и у 10 (15,8%) пациентов соответственно. С целью профилактики в послеоперационном периоде миграции содержимого брюшной полости в грудную полость, задняя крурорафия выполнялась у части пациентов: через лапаротомный доступ – у 14 (36,8%) пациентов, эндовидеохирургически – у 15 (23,8%) пациентов, передняя крурорафия выполнена у 3 (7,9%) и 2 (3,2%) человек соответственно. Длительность хирургического лечения из эндовидеохирургического доступа составила $210,35 \pm 35,2$ мин, при традиционном доступе варьировалась в пределах $150 \pm 14,4$ мин. Конверсии доступа не было. Общий койко-день у больных после лапароскопической антирефлюксной операции составил 8,35 сут, после лапаротомии – 10,8 сут.

В послеоперационном периоде клинические проявления гастрокардиального синдрома достоверно уменьшались (*рис. 7*).

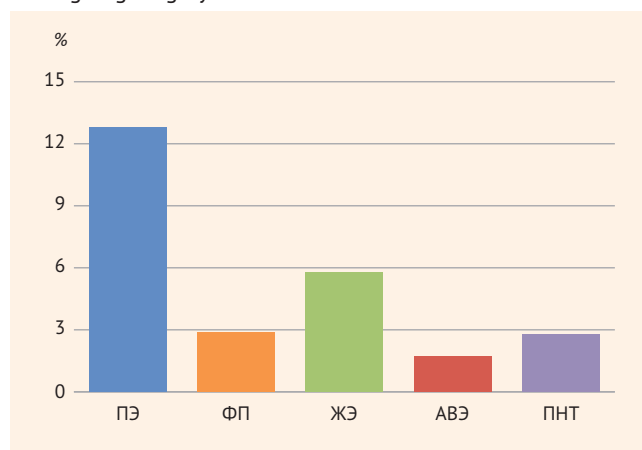
● **Рисунок 8.** Нарушения автоматизма, выявленные у прооперированных больных

● **Figure 8.** Automatism abnormalities found in patients undergoing surgery



● **Рисунок 10.** Нарушения возбудимости миокарда у прооперированных пациентов

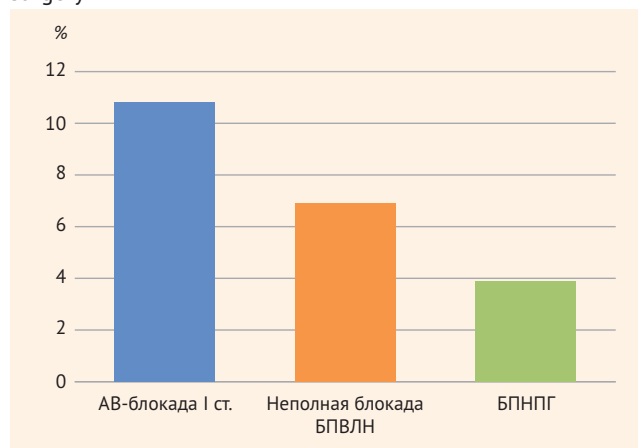
● **Figure 10.** Myocardial irritability abnormalities in patients undergoing surgery



Снижались тяжесть за грудиной (25,7% против 34,6%, $p > 0,05$), сердцебиение (30,6% против 66,3%, $p > 0,05$), повышение АД (21,7% против 51,4%, $p > 0,05$), жжение за грудиной (20,7% против 84,2%, $p > 0,05$), тяжесть за грудиной после приема пищи (25,7% против 67,3%, $p > 0,05$),

● **Рисунок 9.** Нарушения проводимости у прооперированных пациентов

● **Figure 9.** Conduction abnormalities in patients undergoing surgery



боли за грудиной, связанные с приемом пищи (12,8% против 3,7%, $p > 0,05$). Вместе с тем одновременно снижались проявления рефлюкс-эзофагита, перебои в работе сердца (16,8% против 28,7%, $p > 0,05$), боли за грудиной после приема пищи (38,6% против 51,4%, $p > 0,05$) достоверно ($p > 0,05$) снизились.

По данным ЭКГ (рис. 8) улучшались показатели нарушения автоматизма.

По результатам показателей ЭКГ до оперативного лечения и после достоверно ($p > 0,05$) снизились показатели нарушения автоматизма, нарушения проводимости, нарушения возбудимости после проведенного оперативного лечения.

Отмечалась положительная динамика у показателей холтеровского мониторирования в раннем послеоперационном периоде у больных с кардиальными грыжами ($r = 0,998$, $p = 0,026$), кардиофундальными грыжами ($r = 1,0$, $p = 0,080$), субтотальным ГПОД ($r = 0,980$, $p = 0,090$), тотальными ГПОД ($p > 0,05$) (табл. 5).

Во всех случаях антирефлюксная операция была эффективна по данным инструментальных исследований и клинических проявлений, в т. ч. болевой синдром купирован, рентгенологически признаков рефлюкс-эзофагита не определялось.

● **Таблица 5.** Нарушения сердечного ритма по данным холтеровского мониторирования в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Кардиальная ГПОД	Кардиофундальная ГПОД	Субтотальная ГПОД	Тотальная ГПОД
	n = 45	n = 40	n = 15	n = 1
НЖЭс	6 (13,3%)	11 (27,5%)	5 (33,3%)	0 (0%)
ЖЭс	10 (22,2%)	13 (32,5%)	4 (26,6%)	0 (0%)
Депрессия ST	2 (4,4%)	4 (10%)	2 (13,3%)	1 (100%)
ЖЭс и/или депрессия ST	3 (6,6%)	3 (7,5%)	2 (13,3%)	1 (100%)
ЧСС днем	72,1±1,0	76,5±0,9	73±2,2	78,9±1,3
ЧСС ночью	59,6±2	64,1±0,9	49,3±1,4	53,6±0,4

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о возрастающей распространенности гастрокардиального синдрома в виде аритмии и рефлекторной стенокардии. Обобщенные результаты показывают, что выполнение адекватной антирефлюксной операции возможно из эндовидеохирургического доступа, даже у больных

с высокой степенью анестезиологического риска, они являются столь же эффективными в успешной коррекции гастрокардиального синдрома у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагитом, как и открытые операции.



Поступила / Received 15.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.11.2021
Принята в печать / Accepted 01.12.2021

Список литературы

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>.
2. Никитин Н.П. (ред.). *Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири*. Новосибирск; 2000. 165 с.
3. Yuksel E.S., Vaezi M.F. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13544. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13544>.
4. Krenk L., Kehlen H., Hansen T., Solgaard S., Soballe K., Rasmussen L.S. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesth Analg*. 2014;118(5):1034–1040. <https://doi.org/10.1213/ANE.000000000000194>.
5. Huddy J.R., Markar S.R., Ni M.Z., Morino M., Targarona E.M., Zaninotto G., Hanna G.B. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A metaanalysis and European survey study. *Surg Endosc*. 2016;30(12):5209–5221. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4900-3>.
6. Антропова О.Н., Пырикова Н.В., Осипова И.В. Фибрилляция предсердий и гастроэзофагеальная болезнь: механизмы взаимосвязи, подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2019;7(1):103–109. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-103-109>.
7. Магомедова Б.М., Глебов К.Г., Теплова Н.В., Котовский А.Е., Артамонова Н.Г. Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;6(6):65–69. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-65-69>.
8. Алексеева О.П., Долбин И.В., Пикулев Д.В. Особенности клинических проявлений ишемической болезни сердца в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Казанский медицинский журнал*. 2009;5(5):679–684. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9423>.
9. Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев Г.Л. Кардиальный синдром при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: проявления, частота и причины возникновения, способы устранения. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(25):8–17. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/da1/da1fdec136d466b876b5bf53e0c9dce7.pdf>.
10. Velagapudi P., Turagam M.K., Leal M.A., Kocheril A.G. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin Cardiol*. 2012;35(3):180–186. <https://doi.org/10.1002/clc.21969>.
11. Liu Y., He S., Chen Y., Xu J., Tang C., Tang Y., Luo G. Acid Reflux in Patients with Coronary Artery Disease and Refractory Chest Pain. *Intern Med*. 2013;52(11):1165–1171. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.0031>.
12. Dickman R., Maradey-Romero C., Gingold-Belfer R., Fass R. Unmet Needs in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):309–319. <https://doi.org/10.5056/jnm15105>.
13. Юсупова А.О., Кожеевникова М.В., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В. Коморбидная патология: ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Клиническая медицина*. 2017;4(4):291–301. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-291-301>.
14. Макасова Е.А. Возможности рентгеноскопии с использованием сульфата бария в диагностике грыж пищеводного отдела диафрагмы. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014;4(11):1212. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22860059>.
15. Петровский Б.В., Каншин Н.Н. Классификация грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1966;5(3):3–7.
16. Залевский А.А., Горбунов Н.С., Большаков И.Н., Чикун В.И., Архипкин С.В. Хирургический способ полного излечения ГЭРБ. *Успехи современного естествознания*. 2015;(1):370–372. Режим доступа: <https://s.natural-sciences.ru/pdf/2015/1-3/34895.pdf>.
17. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Хирургическое лечение больных с приобретенным коротким пищеводом. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011;6(1):28–35. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/hirurgicheskoe-lechenie-bolnyh-s-priobretennym-korotkim-pischevodom.pdf>.
18. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Абдулхаков С.Р., Агафонов А.А. и др. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;6(7):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14>.
19. Bortolotti M., Labriola E., Bacchelli S., Degli Esposti D., Sarti P., Brunelli F. et al. "Oesophageal angina" in patients with angina pectoris: a possible side effect of chronic therapy with nitroderivates and Ca-antagonists. *Ital J Gastroenterol*. 1992;24(7):405–408. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1392024/>.
20. Можаровский В.В., Цыганов А.А., Можаровский К.В., Тарасов А.А. Оценка эффективности хирургического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;6(6):28–32. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017628-32>.
21. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;9(3)–8. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5760>.
22. Черноусов Ф.А., Егорова Л.К., Шестаков А.Л., Годжелло Э.А., Липко Н.С. Отдаленные результаты фундопликации в модификации А.Ф. Черноусова в лечении рефлюкс-эзофагита. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2010;4:29–39.
23. Rathore M.A., Andrabi S.I., Bhatti M.I., Najfi S.M., McMurray A. Metaanalysis of recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *JSL*. 2007;11(4):456–460. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18237510/>.
24. Лупанов В.П. Лечение артериальной гипертонии у больных ишемической болезнью сердца. *PMJ*. 2002;(1):26–30. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lechenie_arterialnoy_gipertonii_u_bolnyh_ishemicheskoy_boleznyu_serdca.
25. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Применение β-блокаторов для лечения больных с артериальной гипертонией и нарушенной моторно-эвакуаторной функцией желудка. *Клиническая геронтология*. 2006;(1):27–33. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/4427>.
26. Brzozowski T., Ptak-Belowska A., Kwicien S., Krzysiek-Maczka G., Strzalka M., Drozdowicz D. et al. Novel concept in the Mechanism of Injury and protection of gastric mucosa: role of renin-angiotensin system and active metabolites of angiotensin. *Curr Med Chem*. 2012;19(1):55–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300076/>.
27. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств. 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(8):7–66. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/Recom%20vneserd%20hirurg%20vmeshat%208_rkj_15.pdf.
28. Черноусов Ф.А., Лишов Д.Е. Опыт хирургического лечения гигантских паразофагеальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007;(2):43–46. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9577941>.
29. Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Битаров Т.Т., Селиванова И.М. Способ формирования антирефлюксной манжетки при лапароскопической фундопликации в модификации РНЦХ. *Хирургическая практика*. 2015;(1):38–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24181153>.

References

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>.
2. Nikitin N.P. (ed.). *Epidemiology of digestive diseases in Western Siberia*. Novosibirsk; 2000. 165 p. (In Russ.)
3. Yuksel E.S., Vaezi M.F. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13544. <https://doi.org/10.4414/smww.2012.13544>.
4. Krenk L., Kehlen H., Hansen T., Solgaard S., Soballe K., Rasmussen L.S. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesth Analg*. 2014;118(5):1034–1040. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000194>.
5. Huddy J.R., Markar S.R., Ni M.Z., Morino M., Targarona E.M., Zaninotto G., Hanna G.B. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A metaanalysis and European survey study. *Surg Endosc*. 2016;30(12):5209–5221. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4900-3>.
6. Antropova O.N., Pyrikova N.V., Osipova I.V. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: association mechanisms, treatment approaches. *RMI*. 2019;7(1):103–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-103-109>.
7. Magomedova B.M., Glebov K.G., Teplova N.V., Kotovsky A.E., Artamonova N.G. Changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract in coronary heart disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;6(6):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-65-69>.
8. Alekseeva O.P., Dolbin I.V., Pikulev D.V. The peculiarities of clinical manifestations of coronary heart disease in combination with gastroesophageal reflux disease. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2009;5(5):679–684. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9423>.
9. Maev I.V., Kazyulin A.N., Yurenev G.L. Cardiac syndrome under gastroesophageal reflux disease: manifestations, incidence rate, causes and remedies. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2014;(25):8–17. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/da1/da1fdec136d466b876b5bf53e0c9dce7.pdf>.
10. Velagapudi P., Turagam M.K., Leal M.A., Kocheril A.G. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin Cardiol*. 2012;35(3):180–186. <https://doi.org/10.1002/clc.21969>.
11. Liu Y., He S., Chen Y., Xu J., Tang C., Tang Y., Luo G. Acid Reflux in Patients with Coronary Artery Disease and Refractory Chest Pain. *Intern Med*. 2013;52(11):1165–1171. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.0031>.
12. Dickman R., Maradey-Romero C., Gingold-Belfer R., Fass R. Unmet Needs in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):309–319. <https://doi.org/10.5056/jnm15105>.
13. Yusupova A.O., Kozhevnikova M.V., Belenkov Y.N., Privalova E.V. Co-morbid pathology: coronary heart disease and *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2017;4(4):291–301. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-291-301>.
14. Maksakova E.A. Possibilities of fluoroscopy using barium sulfate in the diagnosis of hiatal hernias. *Byulleten meditsinskih internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014;4(11):1212. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22860059>.
15. Petrovsky B.V., Kanshin N.N. Classification of hiatal hernias. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Roentgenology and Radiology*. 1966;5(3):7. (In Russ.)
16. Zalewski A.A., Gorbunov N.S., Bolshakov I.N., Chikun V.I., Arkhipkin S.V. Surgical complete cure GERD. *Uspekhi sovremennoy estestvoznaniya = Successes of Modern Natural Science*. 2015;1(3):370–372. (In Russ.) Available at: <https://s.natural-sciences.ru/pdf/2015/1-3/34895.pdf>.
17. Chernousov A.F., Khorobrikh T.V., Vetshev F.P. Surgical treatment of patients with acquired short esophagus. *Vestnik nacionalnoy medicinsko-hirurgicheskoy centra im. N.I. Pirogova = Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2011;6(1):28–35. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/hirurgicheskoe-lechenie-bolnyh-s-priobretennym-korotkim-pischevodom.pdf>.
18. Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenko V.I., Abdulhakov S.R., Agafonova N.A. et al. The Role of Motility Impairment in the Pathogenesis of Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract and Modern Possibilities for Their Treatment (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;6(7):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14>.
19. Bortolotti M., Labriola E., Bacchelli S., Degli Esposti D., Sarti P., Brunelli F. et al. "Oesophageal angina" in patients with angina pectoris: a possible side effect of chronic therapy with nitroderivates and Ca-antagonists. *Ital J Gastroenterol*. 1992;24(7):405–408. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1392024/>.
20. Mozharovsky V.V., Tsyganov A.A., Mozharovsky K.V., Tarasov A.A. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment of gastroesophageal reflux disease in combination with hiatal hernia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2017;6(6):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017628-32>.
21. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. Long-term treatment with proton pump inhibitors: the balance of benefit and risks. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;9(3):3–8. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5760>.
22. Chernousov F.A., Egorova L.K., Shestakov A.L., Godjello E.A., Lipko N.S. The long-term results of fundoplication in the reflux esophagitis treatment in modification of A.F. Chernousov. *Vestnik hirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2010;4:29–39. (In Russ.)
23. Rathore M.A., Andrabi S.I., Bhatti M.I., Najfi S.M., McMurray A. Metaanalysis of recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *JSL*. 2007;11(4):456–460. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18237510/>.
24. Lupanov V.P. Treatment of arterial hypertension in patients with coronary heart disease. *RMI*. 2002;1(2):26–30. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lechenie_arterialnoy_gipertonii_u_bolnyh_ishemicheskoy_boleznyu_serdca.
25. Lazebnik L.B., Mikheeva O.M., Ilchenko A.A., Selezneva E.Ya. The use of β -blockers for the treatment of patients with arterial hypertension and impaired motor-evacuation function of the stomach. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2006;1(2):27–33. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/4427>.
26. Brzozowski T., Ptak-Belowska A., Kwiecien S., Krzysiek-Maczka G., Strzalka M., Drozdowicz D. et al. Novel concept in the Mechanism of Injury and protection of gastric mucosa: role of renin-angiotensin system and active metabolites of angiotensin. *Curr Med Chem*. 2012;19(1):55–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300076/>.
27. ESC/ESA Guidelines for Preoperative Evaluation and Patient Management in Noncardiac Surgery 2014. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2015;8(7):7–66. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Recom%20vneserd%20hirurg%20vmeshat%20rkj_15.pdf.
28. Chernousov F.A., Lishov D.E. Experience of surgical treatment for giant paraesophageal hiatal hernias. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;2(2):43–46. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9577941>.
29. Yurasov A.V., Shestakov A.L., Bitarov T.T., Selivanova I.M. A method of forming antireflux cuff during laparoscopic fundoplication in the modification of the Petrovsky national research center. *Khirurgicheskaya praktika = Surgical Practice*. 2015;1(3):38–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24181153>.

Информация об авторах:

Хоробрых Татьяна Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской хирургии №2 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5769-5091>; horobryh68@list.ru

Воеводина Анна Александровна, аспирант кафедры факультетской хирургии №1, врач-хирург, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7739-3725>; anny1608@mail.ru

Ефремов Денис Андреевич, студент 4-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Deni.Efremovv@yandex.ru

Короткий Валентин Игоревич, к.м.н., врач-хирург, кафедра факультетской хирургии №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1359-5379>; dr.korotkiy@mail.ru

Хусаинова Нелли Ринатовна, студент 3-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3695-0847>; ssimovod@mail.ru

Элифханова Халиса Устаровна, студент 6-го курса, Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6350-5247>; elifhanova220799@gmail.com

Малюгина Анастасия Ярославовна, студент 6-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8204-2276>; nastyona.maliugina@yandex.ru

Мартынов Иван Андреевич, студент 4-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0003-2472-0080>; Ivan.martyanov2010@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana V. Khorobrykh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 of the Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5769-5091>; horobryh68@list.ru

Anna A. Voevodina, Postgraduate Student of the Department of Faculty Surgery No. 1, Surgeon, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7739-3725>; anny1608@mail.ru

Denis A. Efremov, 4th Year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Deni.Efremovv@yandex.ru

Valentin I. Korotkiy, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of Faculty Surgery No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1359-5379>; dr.korotkiy@mail.ru

Nelli R. Khusainova, 3th Year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3695-0847>; ssimovod@mail.ru

Khalisa U. Elifkhanova, 6th Year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6350-5247>; elifhanova220799@gmail.com

Anastasia Ya. Malyugina, 6th Year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8204-2276>; nastyona.maliugina@yandex.ru

Ivan A. Martynov, 4th Year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2472-0080>; Ivan.martyanov2010@yandex.ru

Гериатрический подход в лечении пациентов старческого возраста с колоректальным раком

В.М. Нековаль✉, <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>, nekoval@kkmx.ru

С.К. Ефетов, <https://orcid.org/0000-0003-0283-2217>, efetov@kkmx.ru

П.В. Царьков, <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>, tsarkov@kkmx.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Отсутствие единых рекомендаций по лечению колоректального рака (КРР) у пациентов старческого возраста, высокая частота ранних послеоперационных осложнений при выполнении радикальных операций являются причинами поиска наиболее оптимального подхода к тактике ведения данной категории пациентов.

Цель исследования – ввести гериатрический подход к лечению колоректального рака у пациентов старческого возраста, снизить частоту ранних послеоперационных осложнений 4-й категории по классификации Clavien-Dindo.

Материалы и методы. В исследование были включены 190 пациентов старческого возраста с колоректальным раком II и III стадий, прооперированных в радикальном объеме с лимфодиссекцией в объеме D3. Были сформированы 2 группы: в контрольную группу вошли 100 пациентов, прошедших лечение в стандартном объеме, в исследуемую группу включены 90 больных, к которым был применен гериатрический подход с проведением комплексной гериатрической оценки и последующей преабилитацией. На основании полученных данных был проведен сравнительный межгрупповой анализ.

Результаты. Исследуемая группа отличалась более высокой полиморбидностью и высоким операционно-анестезиологическим риском по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Проведение гериатрической преабилитации с учетом данных КГО и коррекция полиморбидности расширили возможности оказания хирургической помощи с применением лапароскопических и роботических технологий. Была снижена частота интраоперационной гемотрансфузии и продленной ИВЛ в исследуемой группе ($p < 0,001$ и $p = 0,009$ соответственно). Выявлены предикторы, увеличивающие шансы развития острого послеоперационного инфаркта миокарда. В их число вошли принадлежность пациента к мужскому полу ($p = 0,004$), повторные операции при развитии ранних послеоперационных осложнений ($p = 0,043$), продленная ИВЛ ($p = 0,052$), увеличение длительности пребывания пациента в отделении реанимации ($p = 0,011$) и коморбидность ($p = 0,022$). Введение гериатрического подхода позволило снизить риск развития послеоперационного инфаркта миокарда в 17,86 раза ($p = 0,007$).

Выводы. Гериатрический подход к пациентам старческого возраста с КРР позволяет расширить показания для радикального лечения при выраженной полиморбидности и старческой астении, а также снизить частоту ранних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак (КРР), лимфодиссекция D3, комплексная гериатрическая оценка (КГО), старческий возраст, старческая астения, послеоперационный инфаркт миокарда

Для цитирования: Нековаль В.М., Ефетов С.К., Царьков П.В. Гериатрический подход в лечении пациентов старческого возраста с колоректальным раком. *Медицинский совет*. 2021;(21-2):72–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-72-79>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Geriatric approach to the treatment of senile patients with colorectal cancer

Valery M. Nekoval✉, <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>, nekoval@kkmx.ru

Sergey K. Efetov, <https://orcid.org/0000-0003-0283-2217>, efetov@kkmx.ru

Petr V. Tsarkov, <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>, tsarkov@kkmx.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. The lack of consensus guidelines for the treatment of colorectal cancer (CRC) in senile patients, the high incidence of early postoperative complications after radical surgery caused the search for the most optimal approach to the management of this category of patients.

The aim is to introduce a geriatric approach to the treatment of colorectal cancer in senile patients, reduce the incidence of Clavien–Dindo grade 4 early postoperative complications.

Materials and methods. 190 senile patients who underwent radical surgery with D3 lymphadenectomy with stage II and III colorectal cancer were enrolled in the study. They were divided into two groups: the control group included 100 patients who underwent standard treatment, the study group included 90 patients, to whom the geriatric approach with a comprehensive geriatric assessment (CGA) and subsequent pre-rehabilitation was applied. A comparative intergroup analysis was performed on the basis of obtained data.

Results. The study group differed from the control group in higher polymorbidity and high operational and anesthetic risk ($p < 0.001$). Implementation of geriatric pre-rehabilitation with due account for CGA results and correction of polymorbidity improved chances of providing surgical care using laparoscopic and robotic technologies. The frequency of intraoperative blood transfusion and prolonged mechanical ventilation in the study group was reduced ($p < 0.001$ and $p = 0.009$, respectively). Predictors that increase the chances of developing acute postoperative myocardial infarction were identified. They included the patient's male gender ($p = 0.004$), redo surgery after development of early postoperative complications ($p = 0.043$), prolonged mechanical ventilation ($p = 0.052$), increased length of stay in the intensive care unit ($p = 0.011$), and comorbidity ($p = 0.022$). The introduction of the geriatric approach made it possible to reduce the risk of postoperative myocardial infarction by 17.86 times ($p = 0.007$).

Conclusion. The geriatric approach to the senile patients with colorectal cancer makes it possible to expand the indications for radical treatment in severe polymorbidity and senile asthenia, as well as to reduce the incidence of early postoperative complications.

Keywords: colorectal cancer (CRC), D3 lymphadenectomy, comprehensive geriatric assessment (CGA), senile age, senile asthenia, postoperative myocardial infarction

For citation: Nekoval V.M., Efetov S.K., Tsarkov P.V. Geriatric approach to the treatment of senile patients with colorectal cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-72-79>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак – это возраст-ассоциированное заболевание. Увеличение продолжительности жизни ведет к увеличению количества пациентов старческого возраста с колоректальным раком. Если для более молодых групп больных колоректальным раком объем хирургической помощи является определенным и рекомендованным в большинстве современных руководств, то пациенты старшей возрастной группы часто не получают необходимое лечение в радикальном объеме из-за высокого риска осложнений. Согласно рекомендациям, при II и III стадиях колоректального рака должна быть выполнена лимфодиссекция в объеме D3 [1]. Однако у пожилых пациентов расширение области операции сопровождается ростом количества ранних послеоперационных осложнений. Основная причина отказа от хирургического лечения – переоценка хирургических рисков у данной категории больных, в большинстве случаев страдающих тяжелой полиморбидностью. При коррекции только полиморбидности не всегда возможна адекватная подготовка пациента старческого возраста к выполнению радикальной операции в должном объеме. Вероятная причина такой практики – отсутствие специализированного гериатрического подхода к возрастному пациенту. Включение в мультидисциплинарную команду врача-гериатра, проведение комплексной гериатрической оценки с последующей преабилитацией позволят не только расширить показания для выполнения радикальных операций у возрастных пациентов с выраженной полиморбидностью, но и снизить частоту ранних послеоперационных осложнений, в частности, острого послеоперационного инфаркта миокарда.

Цель исследования – ввести гериатрический подход к лечению колоректального рака у пациентов старческого возраста, снизить частоту ранних послеоперационных осложнений 4-й категории по классификации Clavien-Dindo.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом работы послужило ретроспективно-проспективное исследование, проведенное в хирургических клиниках Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) в период с 2006 по 2020 гг. В исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 75 лет, прооперированные в радикальном объеме по поводу колоректального рака II и III стадий с обязательным выполнением D3 лимфодиссекции. В исследование не вошли пациенты с раком средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки и анального канала ввиду необходимости выполнения комбинированного лечения. Также были исключены пациенты с I и IV стадиями колоректального рака. Полиморбидность не являлась причиной отказа от включения в исследование, если оценка операционно-анестезиологического риска не превышала 3-й класс по ASA.

Были сформированы две группы пациентов, к которым применялись разные подходы на этапе предоперационной подготовки. В ретроспективную (контрольную) группу вошли пациенты, оперированные при общепринятом объеме предоперационной подготовки, не учитывая их возрастные особенности. В проспективную группу включены пациенты, предоперационная преабилитация которых осуществлялась в соответствии с рекомендациями современной гериатрии. Объемы дооперационного инструментального обследования в обеих группах были идентичными и соответствовали стандартам обследования и лечения пациентов с колоректальным раком.

Пациентам проспективной группы в обязательном порядке была проведена комплексная гериатрическая оценка (КГО). При выявлении гериатрических синдромов на основании КГО проводились мероприятия, направленные на снижение выраженности старческой астении. Когнитивные нарушения корригировались проведением

психологического тренинга, включавшего в себя отказ от просмотра развлекательных телевизионных программ, разгадывание кроссвордов, запоминание стихов, ежедневное позитивное общение с близкими родственниками. При госпитализации в стационар когнитивный тренинг дополнялся нейропротективной медикаментозной терапией. Обязательным пунктом программы подготовки была ежедневная пешая прогулка длительностью не менее 1 ч. Наличие мышечной слабости в виде динопии и саркопии являлось показанием для назначения пациенту лечебной физкультуры и сбалансированной высокобелковой диеты. При синдромах недоедания и мальнутриции, редко выявляющимися изолированно друг от друга, пациентам проводили анализ пищевого рациона и корректировали его с помощью белковой диеты, дополняемой по необходимости сипинговыми смесями. Контроль за выполнением рекомендаций осуществлялся посредством разговоров с родственниками пациентов по телефону или через sms-сообщения, а также на плановых очных осмотрах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 190 пациентов в возрасте старше 75 лет. Группы были сопоставимы по возрасту и гендерной принадлежности ($p = 0,582$ и $p = 0,157$ соответственно). Характеристики групп пациентов, включенных в исследование, представлены в *табл. 1*.

В процессе исследования сформировались принципиально новые подход и методология ведения пациентов старческого возраста с колоректальным раком. Они позволили выполнять в исследуемой группе радикальные операции при высоких показателях индекса коморбидности Чарлсона, что было статистически значимо ($p < 0,001$). Полиморбидность не могла не сказаться на операционно-анестезиологическом риске по шкале ASA, который был статистически значительно выше

в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Диагностический интервал (DI) – временной промежуток от появления первых жалоб до установления диагноза – в обеих группах был аналогичен. Накопленный опыт подготовки к операции коморбидных пациентов с колоректальным раком, а также следование гериатрическим рекомендациям позволили сократить интервал «диагноз–лечение» в исследуемой группе, по сравнению с контрольной.

Пациенты контрольной группы были прооперированы из открытого доступа. В исследуемой группе расширены варианты оперативных вмешательств: выполнено 13 лапароскопических и 2 робот-ассистированные операции, что, по сравнению с группой контроля, было статистически значимо ($p < 0,001$). Различия по количеству операций по поводу КРР правой и левой локализаций при межгрупповом сравнении не выявлены ($p = 1$).

Внедрение лапароскопии и роботических технологий не повлияло на длительность оперативного пособия ($p = 0,276$), но позволило достичь статистически значимого снижения объема интраоперационной кровопотери в исследуемой группе, по сравнению с контрольной, и, следовательно, снизить частоту проведения интраоперационной гемотрансфузии ($p < 0,001$). Проведение гемотрансфузии на более поздних сроках в исследуемой группе требовалось чаще ($p = 0,036$) для поддержания целевого гемоглобина на уровне не менее 90 г/л у пациентов с высокой полиморбидностью, которой характеризовалась указанная группа. Зато в исследуемой группе статистически реже встречалась потребность в продленной ИВЛ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,009$). Вышеуказанные данные внесены в *табл. 2*.

Сравнение частоты ранних послеоперационных осложнений согласно классификации Clavien-Dindo представлено в *табл. 3*.

У 56% пациентов, включенных в данное исследование, возникли ранние послеоперационные осложнения

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика групп пациентов
● **Table 1.** Clinical characteristics of the groups of patients

Сравниваемые данные	Распределение по группам		p
	группа контрольная (D3) (n = 100)	группа исследуемая (D3 + КГО) (n = 90)	
Возраст – Me [IQR], полных лет	79 [77–83,5]	79 [78–82]	0,582
Мужской пол – абс. (%) ОШ; 95% ДИ	41 (41,0)	28 (31,0)	0,157
	0,650; 0,357–1,313		
Интервал «жалобы–диагноз» (DI) – Me [IQR], дней	6 [5–8]	6 [5–8]	0,346
Интервал «диагноз–лечение» (DTI) – Me [IQR], дней	22 [16–32,5]	18 [8–31]	<0,001*
Индекс Чарлсон ≥7 – абс. (%) ОШ; 95% ДИ	33 (33,0)	72 (80,0)	<0,001*
	6,811; 3,531–13,137		
Индекс Чарлсон – Me [IQR], баллы	6 [6–7]	8 [7–9]	<0,001*
ASA 3 – абс. (%) ОШ; 95% ДИ	29 (29,0)	63 (70,0)	<0,001*
	5,713; 3,060–10,666		

* влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

● **Таблица 2.** Характеристика интра- и послеоперационных показателей

● **Table 2.** Characteristics of intra- and postoperative parameters

Сравниваемые данные	Распределение по группам		p
	группа контрольная (D3) (n = 100)	группа исследуемая (D3 + КГО) (n = 90)	
Длительность операции – Me [IQR], мин	180 [150–240]	200 [175–245]	0,276
Интраоперационная кровопотеря – Me [IQR], мл	150 [100–200]	100 [50–100]	*<0,001
Интраоперационная гемотрансфузия – абс. (%) ОШ; 95% ДИ	21 (21,0)	3 (3,3)	*<0,001
	0,130; 0,037–0,452		
Потребность в продленной ИВЛ – абс. (%) ОШ; 95% ДИ	26 (26,0)	10 (11,1)	*0,009
	0,356; 0,161–0,788		
Послеоперационная гемотрансфузия – абс. (%) ОШ; 95% ДИ	6 (6,0)	14 (15,6)	*0,036
	2,886; 1,058–7,869		

* влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05)

● **Таблица 3.** Частота ранних послеоперационных осложнений согласно классификации Clavien-Dindo

● **Table 3.** Incidence of early postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification

Ранние послеоперационные осложнения (наблюдения)	Распределение по группам				p	ОШ; 95% ДИ
	группа контрольная (D3) (n = 100)		группа исследуемая (D3 + КГО) (n = 90)			
	абс.	%	абс.	%		
Без осложнений	48	48,0	35	38,9	0,206	0,689; 0,387–1,228
Класс 1-й	23	23,0	34	37,8	*0,026	2,033; 1,081–3,821
Класс 2-й	10	10,0	10	11,1	0,818	1,125; 0,445–2,842
Класс 3-й	4	4,0	7	7,8	0,355	2,024; 0,572–7,158
Класс 4-й	12	12,0	3	3,3	*0,032	0,253; 0,069–0,927
Класс 5-й	3	3,0	1	1,1	0,623	0,363; 0,037–3,55

* влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05)

различной тяжести. При межгрупповом сравнении статистически значимых различий в частоте развития осложнений в послеоперационном периоде не выявлено (p = 0,206). Нарушение водно-электролитного баланса, белковые нарушения, анемия – эти осложнения, относящиеся к 1-й категории по классификации Clavien-Dindo, чаще диагностировались у пациентов исследуемой группы (p = 0,026), что объясняется высокой полиморбидностью в сочетании со старческой астенией и гериатрическими синдромами. В контрольной группе, по сравнению с исследуемой, статистически значимо преобладали осложнения 4-й категории по классификации Clavien-Dindo, в т.ч. острый послеоперационный инфаркт миокарда. Вероятная причина развития данного осложнения – отсутствие на момент проведения исследования должного опыта подготовки коморбидных пациентов старческого возраста к радикальному хирургическому лечению с применением расширенной лимфодиссекции. Однако увеличение частоты послеоперационного инфаркта не оказало значимого влияния на послеоперационную летальность. В исследуемой группе летальность не превышала 3%, что сопоставимо с данными, ранее опубликованными в научной медицинской литературе.

Тем не менее целью проспективного исследования было обозначено снижение количества тяжелых послеоперационных осложнений, которые являются предикторами риска ранней послеоперационной летальности. Проведение предоперационного гериатрического обследования, коррекция полиморбидности и выраженности гериатрических синдромов в исследуемой группе показали свою эффективность и позволили снизить частоту послеоперационного инфаркта миокарда, по сравнению с контрольной группой (p = 0,032). Статистически значимых различий по частоте осложнений других категорий по классификации Clavien-Dindo не выявлено.

Для определения вероятности развития послеоперационного инфаркта миокарда у пациентов старческого возраста (осложнение 4-й категории по Clavien-Dindo) и выявления зависимости этой вероятности от анамnestических факторов был проведен многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001) и учитывает 39,4% факторов, влияющих на дисперсию вероятности развития послеоперационного инфаркта. Характеристики каждого из факторов представлены в табл. 4.

● **Таблица 4.** Характеристики связи предикторов с вероятностью развития послеоперационного инфаркта миокарда
 ● **Table 4.** Characteristics of the relationship between predictors and a probability of postoperative myocardial infarction

Предикторы	Нескорректированные		Скорректированные	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Гендерная принадлежность	3,480; 1,117–10,846	*0,032	4,435; 1,073–18,325	*0,040
Распределение по группам	0,167; 0,036–0,766	*0,021	0,056; 0,007–0,448	*0,007
Продленная ИВЛ	3,650; 1,180–11,289	*0,025	5,024; 0,984–25,651	*0,052
Повторная операция (лечение осложнений)	5,061; 1,129–21,403	*0,028	7,064; 1,067–46,766	*0,043
Койко-день в ОРИТ	1,447; 1,129–1,854	*0,004	1,570; 1,110–2,222	*0,011
Индекс Чарлсона	1,064; 0,793–1,429	*0,679	6,708; 1,319–34,104	*0,022

* влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

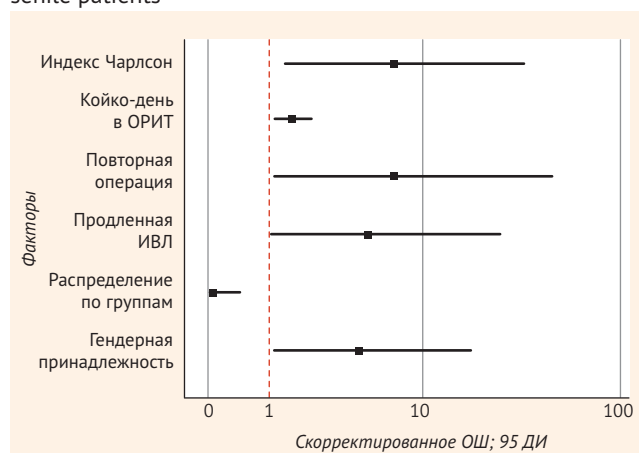
Принадлежность к мужскому полу увеличивает шансы развития острого инфаркта миокарда в 4,435 раза, продленная ИВЛ после операции увеличивает риск в 5,024 раза, увеличение показателя индекса коморбидности Чарлсона на 1 балл – в 6,708 раза, повторная операция при развитии осложнений – в 7,064 раза, а увеличение длительности пребывания больного на койке ОРИТ на 1 день – в 1,570 раза. В исследуемой группе пациентов отмечено снижение риска развития острого послеоперационного инфаркта миокарда в 17,86 раза (1/0,056) по сравнению с контрольной группой. Это, с большой долей вероятности, объясняется мультидисциплинарной коррекцией полиморбидности и гериатрических синдромов в ходе подготовительного предоперационного этапа в исследуемой группе. На рис. сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для факторов, влияющих на развитие острого послеоперационного инфаркта миокарда и вошедших в многофакторный анализ.

Результаты сопоставления непосредственных результатов проведенного лечения представлены в табл. 5.

Исследование не имело цели улучшить экономические показатели лечения пациентов старческого возраста. Выписка из стационара проводилась только при пол-

● **Рисунок.** Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов развития острого послеоперационного инфаркта миокарда для пациентов старческого возраста

● **Figure.** Estimates of odds ratio with 95% CI for the studied predictors of acute postoperative myocardial infarction in senile patients



ном клинико-лабораторном выздоровлении, длительность пребывания в стационаре пациентов обеих групп статистически значимо не различалась ($p = 0,091$). Мы не наблюдали статистически значимых различий и при сравнении госпитальной, 30-дневной, 90-дневной и одно-годовой летальности. Однако отсутствие этих различий является положительным результатом данного проспективного исследования, т. к. на лечение в исследуемую группу были госпитализированы пациенты с большим индексом коморбидности и худшими показателями операционно-анестезиологического риска по ASA. Гериатрический подход к предоперационной подготовке пациентов старшей возрастной группы позволил расширить хирургические возможности и снизить вероятность отказа от выполнения радикального лечения колоректального рака у данной категории пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни населения напрямую зависит от роста абсолютного числа людей, перешагнувших рубеж старческого возраста. Возраст является одним из факторов, определяющих возникновение полиморбидности. Пожилые пациенты имеют более высокий риск смерти от сопутствующих заболеваний. Вместе с этим старение населения ведет к увеличению заболеваемости колоректальным раком, который в 43% случаев выявляется у пациентов старше 75 лет. Злокачественные новообразования являются фактором, увеличивающим полиморбидность. Согласно индексу коморбидности Чарлсона наличие локализованного рака повышает расчетные показатели на 2 балла, а метастатического рака – на 6 баллов [2].

В исследовании мы проанализировали полиморбидность пациентов в возрасте старше 75 лет. Около 70% лиц, включенных в исследование, имели высокие показатели полиморбидности: ≥ 7 баллов по индексу Чарлсона. Наличие колоректального рака связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической сердечной недостаточности у пожилых людей [3].

Этиологические факторы риска развития кардиальной коморбидности и колоректального рака сходны. По данным метаанализа, опубликованного в Lancet

● **Таблица 5.** Непосредственные результаты лечения
 ● **Table 5.** Short-term treatment outcomes

Сравниваемые данные	Распределение по группам		p
	группа КГО (n = 90)	контрольная группа (n = 100)	
послеоперационный период – Me [IQR], дней	13 [11–16]	12 [8–18]	0,091
послеоперационная летальность – абс. (%) ОШ; 95% ДИ	1 (1,1)	3 (3,0)	0,623
	0,363; 0,037–3,557		
30-дневная летальность – абс. (%) ОШ; 95% ДИ	1 (1,1)	3 (3,0)	0,623
	0,363; 0,037–3,557		
90-дневная летальность – абс. (%) ОШ; 95% ДИ	2 (2,2)	5 (5,0)	0,284
	0,356; 0,070–1,811		
одногодичная летальность – абс. (%) ОШ; 95% ДИ	4 (4,4)	9 (9,0)	0,259
	0,470; 0,140–1,584		

в 2019 г., питание с низким содержанием пищевых волокон увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца и колоректального рака на 15–30% [4]. Употребление красного мяса увеличивает риск развития колоректального рака в 1,22 раза [5]. Низкая физическая активность, сопровождающая старение, является причиной развития кардиологической коморбидности у 6% населения, а у 10% является причиной развития колоректального рака [6]. Проведенное нами исследование выявило сочетание ишемической болезни сердца и колоректального рака у 75% пациентов. Мы поддерживаем мнение о необходимости проведения дополнительных скрининговых исследований, направленных на выявление колоректального рака у пациентов с кардиологической коморбидностью [7].

Полиморбидность является одной из главных причин отказа от радикального хирургического лечения у пациентов старческого возраста. Менее 50% пациентов в возрасте от 70 до 79 лет и менее 25% больных в возрасте старше 80 лет получают радикальное онкологическое лечение¹. Полиморбидность является одной из главных причин отказа пациенту старшей возрастной группы в радикальном хирургическом лечении [8]. В нашем исследовании высокая коморбидность также была одним из факторов, увеличивающих вероятность развития жизнеугрожающих осложнений 4-й категории по классификации Clavien-Dindo, что было статистически значимо ($p = 0,022$).

Если для пациентов молодого и пожилого возрастов объем радикального хирургического лечения колоректального рака определен и рекомендован в ведущих онкологических руководствах [1], то вопрос об объеме лимфодиссекции в старческом возрасте остается не решенным. По данным A. Fukuoka et al., выполнение ограниченной лимфодиссекции пациентам старшей возрастной категории не ведет к ухудшению общей безрецидивной выживаемости [9]. В противовес данному мне-

нию M. Takahashi et al. указывают на необходимость выполнения лимфодиссекции в объеме D3 для пациентов ≥ 80 лет с колоректальным раком как на оптимальный объем хирургического вмешательства, улучшающий отдаленные результаты лечения, по сравнению с лимфодиссекцией D2 (HR 0,59; CI 0,41–0,83, $p < 0,001$) [10].

Возрастные пациенты имеют более высокий риск развития ранних послеоперационных хирургических осложнений и, следовательно, более высокую вероятность смертельного исхода [11]. В рамках нашего исследования 56% пациентов перенесли осложнения различной тяжести в раннем послеоперационном периоде. На высокий риск острого послеоперационного инфаркта после колоректальной хирургии указывает мультицентровое исследование, опубликованное в 2015 г. На основании анализа данных более чем 2,5 млн пациентов, перенесших резекцию толстой кишки, выявлено 38 317 больных, у которых развился острый послеоперационный инфаркт миокарда, что составляет примерно 1,5%, из которых 68,8% пациентов старческого возраста. Из них 34,7% были прооперированы по поводу колоректального рака [12]. F. Botto et al. в крупном проспективном исследовании показали, что у 8% пациентов после несердечной хирургии ранний послеоперационный период осложняется острым послеоперационным инфарктом миокарда [13].

Проводя в своем исследовании многофакторный анализ, мы выявили, что повторные операции для устранения хирургических осложнений стали предикторами, увеличивающими шанс развития острого послеоперационного инфаркта миокарда в 7 раз, что было статистически значимо ($p = 0,043$). По данным S. Li et al., операционная травма, повторные операции, стресс, полиморбидность, старческий возраст – это факторы, увеличивающие частоту продленной искусственной вентиляции легких, ведущей, в свою очередь, к более продолжительному пребыванию пациента в отделении реанимации [14]. Наши данные показывают, что продленная искусственная вентиляция легких в 5 раз увеличивает шанс развития острого послеоперационного инфаркта миокарда ($p = 0,052$), а увеличе-

¹ The Impact of Patient Age on Clinical Decision Making in Oncology. Guidance overview, GOV. UK. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/the-impact-of-patient-age-on-clinical-decision-making-in-oncology>.

ние длительности пребывания в отделении реанимации на 1 день – в 1,5 раза ($p = 0,001$). Как описано в работе F. Lemaire et al., переход на спонтанное дыхание после ИВЛ увеличивает нагрузку левого желудочка и потребность миокарда в кислороде, что при кардиологической коморбидности может привести к острой ишемии миокарда [15]. Несмотря на приемлемый уровень госпитальной летальности, в контрольной группе оставалась неудовлетворительно высокая частота осложнений 4-й категории по классификации Clavien-Dindo, куда входит и острый послеоперационный инфаркт миокарда. В продолжение нашего исследования было принято решение улучшить непосредственные результаты лечения, в частности, снизить частоту острого послеоперационного инфаркта миокарда, выполняя лимфодиссекцию в объеме D3 в обязательном порядке. Одним из направлений, снижающих риск ранних послеоперационных осложнений, стало внедрение лапароскопических и роботических технологий в хирургию гериатрических пациентов с колоректальным раком [16]. Опираясь на опыт зарубежных коллег, указывающих на преимущество лапароскопической хирургии перед открытой при лечении гериатрических пациентов с колоректальным раком [17], для исследуемой нами группы были расширены варианты хирургического доступа: было выполнено 13 лапароскопических и 2 робот-ассистированные операции, что в сравнении с группами контроля было статистически значимо ($p < 0,001$). По данным M. Numata et al., лапароскопические вмешательства при колоректальном раке более безопасны для пациентов старческого возраста, вызывают меньше осложнений и сокращают сроки госпитализации [18].

Лапароскопические и роботические операции более длительны по времени, однако данное различие получено в нашем исследовании лишь при D2-лимфодиссекции, которая менее сложна в исполнении при открытой хирургии. Статистически значимого изменения времени операции при выполнении объема D3 с использованием лапароскопии против открытого доступа не получено ($p = 0,05$). При этом S. Zhou et al. отмечают снижение интраоперационной кровопотери при лапароскопической операции, что принципиально важно при лечении коморбидных пациентов старшей возрастной группы [17]. В нашем исследовании получены данные по объему интраоперационной кровопотери, сходные с контрольными группами, где все операции выполнены из открытого доступа ($p < 0,001$).

Гериатрический подход в хирургии широко обсуждается в научной литературе. Имеются данные, подтверждающие отрицательное влияние гериатрических синдромов на течение послеоперационного периода. Однако до настоящего времени использование достижений современной гериатрии не имеет должного распространения. Пациенты старшей возрастной группы проходят дооперационную комплексную гериатрическую оценку лишь в крупных лечебных центрах, где включен в штат врач-гериатр. По данным проспективного исследования, проведенного C. Kenis et al., 71% гериатрических пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, полу-

чают пользу от проведения комплексной гериатрической оценки в виде оценки психофизиологического статуса, однако эта информация не всегда востребована у лечащего врача-онколога [19]. Выявление старческой астении и проведение предоперационной преабилитации снижают риск послеоперационных осложнений, благодаря чему улучшаются показатели непосредственных результатов лечения [20]. Как показано в нашем исследовании, снижение выраженности гериатрических синдромов в сочетании с коррекцией полиморбидности позволили подготовить и выполнить радикальное лечение для большего числа пациентов с высокой коморбидностью, включенных в исследуемую группу, в сравнении контрольной группой, что было статистически значимо ($p < 0,001$). Y. Tian et al. рекомендуют считать показатель коморбидности Чарлсона выше 6 баллов признаком тяжелой полиморбидности [21]. Мы определили нижнюю границу показателя коморбидности на уровне ≥ 7 баллов, что, на наш взгляд, более оправдано в группе пациентов старческого возраста с местнораспространенными формами колоректального рака. В нашем исследовании получены данные, указывающие на то, что увеличение показателя индекса Чарлсона на 1 балл в 6,7 раза увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда в раннем послеоперационном периоде, что было статистически значимо ($p = 0,022$).

В ходе многофакторного анализа условий, оказывающих влияние на вероятность развития острого послеоперационного инфаркта миокарда, выявлено, что проведение комплексной гериатрической оценки с последующей преабилитацией снижает риск развития указанного осложнения более чем в 17 раз, что статистически значимо при скорректированных шансах ($p = 0,007$).

ВЫВОДЫ

Комплексная гериатрическая оценка и дальнейшая предоперационная подготовка с учетом выраженности гериатрических синдромов позволяют расширить показания к радикальному лечению колоректального рака для пациентов старшего возраста с диагностированной старческой астенией. Новый подход к подготовке полиморбидных пациентов старшей возрастной категории с использованием гериатрических рекомендаций позволил снизить частоту острого послеоперационного инфаркта миокарда. Предоперационная гериатрическая преабилитация и коррекция полиморбидности позволяют увеличить частоту хирургических вмешательств с использованием лапароскопических и роботических технологий для пациентов старше 75 лет без ухудшения непосредственных результатов лечения. Наиболее часто встречающимися предикторами, увеличивающими возможность развития острого послеоперационного инфаркта миокарда, являются мужской пол, коморбидность, повторные экстренные операции, продленная ИВЛ и длительность пребывания в отделении реанимации.



Поступила / Received 07.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.12.2021
Принята в печать / Accepted 23.12.2021

Список литературы / References

- Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajiki Y, Hamaguchi T. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):1–42. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z>.
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
- Kenzik K.M., Balentine C., Richman J., Kilgore M., Bhatia S., Williams G.R. New-Onset Cardiovascular Morbidity in Older Adults With Stage I to III Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(6):609–616. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9739>.
- Reynolds A., Mann J., Cummings J., Winter N., Mete E., Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10170):434–445. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31809-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31809-9).
- Chan D.S.M., Lau R., Aune D., Vieira R., Greenwood D.C., Kampman E., Norat T. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e20456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020456>.
- Lee I-M, Shiroma E.J., Lobelo F., Puska P., Blair S.N., Katzmarzyk P.T., Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9).
- Yun K.E., Chang Y., Rampal S., Zhang Y., Cho J., Jung H.S. et al. Coexistence of Colorectal Adenomas and Coronary Calcification in Asymptomatic Men and Women. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(6):508–514. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000824>.
- Janssen-Heijnen M.L.G., Maas H.A.A.M., Houterman S., Lemmens V.E.P.P., Rutten H.J.T., Coebergh J.W.W. Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. *Eur J Cancer*. 2007;43(15):2179–2193. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.06.008>.
- Fukuoka A, Makizumi R., Asano T., Hamabe T., Otsubo T. Surgical Outcomes of Colorectal Cancer Surgery for ≥85-year-old Patients in Our Hospital: Retrospective Comparison of Short- and Long-term Outcomes with Younger Patients. *J Anus, Rectum Colon*. 2021;5(3):247–253. <https://doi.org/10.23922/jarc.2020-095>.
- Takahashi M., Niitsu H., Sakamoto K., Hinoi T., Hattori M., Goto M. et al. Survival benefit of lymph node dissection in surgery for colon cancer in elderly patients: A multicenter propensity score-matched study in Japan. *Asian J Endosc Surg*. 2018;11(4):346–354. <https://doi.org/10.1111/ases.12474>.
- Khan M.R., Bari H., Zafar S.N., Raza S.A. Impact of age on outcome after colorectal cancer surgery in the elderly – a developing country perspective. *BMC Surg*. 2011;11:17. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-11-17>.
- Moghadamyeghaneh Z., Mills S.D., Carmichael J.C., Pigazzi A., Stamos M.J. Risk factors of postoperative myocardial infarction after colorectal surgeries. *Am Surg*. 2015;81(4):358–364. <https://doi.org/10.1177/000313481508100425>.
- Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T.V., Villar J.C., Xavier D., Srinathan S. et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120(3):564–578. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000115>.
- Li S., An Y.-z., Ren J.-y., Zhu F.-x., Chen H. Myocardial Injury after Surgery Is a Risk Factor for Weaning Failure from Mechanical Ventilation in Critical Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e113410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113410>.
- Lemaire F., Teboul J.L., Cinotti L., Giotto G., Abrouk F., Steg G. et al. Acute Left Ventricular Dysfunction during Unsuccessful Weaning from Mechanical Ventilation. *Anesthesiology*. 1988;69(2):171–179. <https://doi.org/10.1097/0000542-198808000-00004>.
- Devoto L., Celentano V., Cohen R., Khan J., Chand M. Colorectal cancer surgery in the very elderly patient: a systematic review of laparoscopic versus open colorectal resection. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(9):1237–1242. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2848-y>.
- Zhou S., Wang X., Zhao C., Liu Q., Zhou H., Zheng Z. et al. Laparoscopic vs open colorectal cancer surgery in elderly patients: Short- and long-term outcomes and predictors for overall and disease-free survival. *BMC Surg*. 2019;19(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0596-3>.
- Numata M., Sawazaki S., Morita J., Maezawa Y., Amano S., Aoyama T. et al. Comparison of Laparoscopic and Open Surgery for Colorectal Cancer in Patients with Severe Comorbidities. *Anticancer Res*. 2018;38(2):963–967. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12310>.
- Kenis C., Bron D., Libert Y., Decoster L., Van Puyvelde K., Scalliet P. et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: Results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1306–1312. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds619>.
- Lee Y.H., Oh H.K., Kim D.W., Ihn M.H., Kim J.H., Son I.T. et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment to Predict Short-Term Postoperative Outcome in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol*. 2016;32(5):161–169. <https://doi.org/10.3393/ac.2016.32.5.161>.
- Tian Y., Jian Z., Xu B., Liu H. Age-adjusted Charlson comorbidity index score as predictor of survival of patients with digestive system cancer who have undergone surgical resection. *Oncotarget*. 2017;8(45):79453–79461. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18401>.

Информация об авторах:

Нековаль Валерий Михайлович, врач-колопроктолог, онколог клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nekoval@kkmx.ru

Ефетов Сергей Константинович, к.м.н., заведующий отделением колопроктологии клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, доцент кафедры хирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; efetov@kkmx.ru

Царьков Петр Владимирович, д.м.н., профессор, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, заведующий кафедрой хирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; tsarkov@kkmx.ru

Information about the authors:

Valery M. Nekoval, Colorectal Surgeon of the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nekoval@kkmx.ru

Sergey K. Efetov, Cand. Sci. (Med.), Colorectal Surgeon of the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, Associate Professor of the Department of Surgery of Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; efetov@kkmx.ru

Petr V. Tsarkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, Head of the Department of Surgery of Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; tsarkov@kkmx.ru

Выбор биомаркеров для исследований келоидной ткани после лазерной терапии

А.В. Мезенцев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7100-1068>, mesentsev@yahoo.com

М.М. Карапетян², <https://orcid.org/0000-0002-4862-2779>, marimanukovna@mail.ru

В.В. Соболев^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vlsobolew@gmail.com

О.В. Жукова⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

И.М. Корсунская¹, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² ООО «Зона улыбки»; 141008, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Колпакова, д. 41

³ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

⁴ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

В настоящем исследовании обсуждаются принципы подбора биомаркеров для описания результатов лечения келоидной ткани методом лазерной терапии. В работе представлен краткий обзор основных цитомаркеров (*Krt14*, *Lgals7*, *Krt5*, *Dcn*, *Lum*, *Igfbp5*, *Cd31*, *Vwf*, *Stambpl1*, *Uqcrb*, *Cd3* и *Acta2*), биомаркеров воспалительного процесса (*Cd45*/*Ptprc*, *Adgre1*, *Ly6g*, *Il1b*, *Il4*, *Il13*, *Il22*, *Cxcl2* и *Ccl17*), а также белковых компонентов межклеточного матрикса (коллагенов I и III типа, прекурсоров COL5A1 и COL1A1, FTL, COL3A1, PGLS, CNN2, ANXA2, TPSAB1, COL12A1, прекурсоров APC5 и ALB) и кодирующих белки межклеточного матрикса генов (*FGF7*, *BAX*, *CCND1*, *MMP3*, *MMP9*, *CXCL1*, -2, -5, -6 и -12, *IL8*, *S100A7* и *IL1A*), содержание и взаимное расположение которых может потенциально привести к изменениям внутренней структуры и внешнего облика пораженного участка кожи. Нами также описаны процесс подбора биомаркеров по результатам полногеномных исследований и связанные с их выбором ограничения. Помимо этого, мы приводим конкретные примеры применения различных групп генных и белковых маркеров в экспериментальной и клинической практике. Согласно приводимым в работе данным литературы, уже установленные и опробованные на лабораторных моделях группы биомаркеров в зависимости от своих функциональных возможностей позволяют описать структурные и цитологические аномалии пораженных участков кожи, причем как до, так и после терапевтического воздействия. Кроме того, имеющиеся экспериментальные и клинические данные делают возможным анализ эффективности новых экспериментальных подходов, а также сравнение результатов нескольких уже проведенных исследований.

Ключевые слова: фиброз кожи, лазерная терапия, гены-маркеры, цитомаркеры, молекулярная сигнатура, дифференциальная экспрессия генов

Для цитирования: Мезенцев А.В., Карапетян М.М., Соболев В.В., Жукова О.В., Корсунская И.М. Выбор биомаркеров для исследований келоидной ткани после лазерной терапии. *Медицинский совет*. 2021;(21-2):80–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-80-85>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of biomarkers in the studies of keloid tissue after laser therapy

Alexandre V. Mezentssev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7100-1068>, mesentsev@yahoo.com

Mari M. Karapetyan², <https://orcid.org/0000-0002-4862-2779>, marimanukovna@mail.ru

Vladimir V. Sobolev^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vlsobolew@gmail.com

Olga V. Zhukova⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Irina M. Korsunskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Zone of Smile LLC; 41, Kolpakov St., Mytishchi, Moscow region, 141008, Russia

³ Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Serums; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

⁴ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

In this paper, we discuss what biomarkers to choose if there is a need to describe the results of laser therapy targeting keloid skin. We elevate the known cytomarkers (*Krt14*, *Lgals7*, *Krt5*, *Dcn*, *Lum*, *Igfbp5*, *Cd31*, *Vwf*, *Stambpl1*, *Uqcrb*, *Cd3* and *Acta2*), biomarkers of the inflammatory response (*Cd45*/*Ptprc*, *Adgre1*, *Ly6g*, *Il1b*, *Il4*, *Il13*, *Il22*, *Cxcl2* and *Ccl17*), as well as the proteins of extracel-

lular matrix (type I and III collagens; precursors of COL5A1 and COL1A1; FTL, COL3A1, PGLS, CNN2, ANXA2, TPSAB1, COL12A1, precursors of APCS and ALB), and their encoding genes (*FGF7*, *BAX*, *CCND1*, *MMP3*, *MMP9*, *CXCL1*, -2, -5, -6 and -12; *IL8*, *S100A7* and *IL1A*), those expression and co-location may potentially change the appearance and internal structure of damaged skin. We also describe how to choose biomarkers using the results genomic studies and their limitations. Moreover, we provide examples of how different groups of gene and protein biomarkers are used in experimental biology and clinical practice. According to the previously published data, well-known biomarkers verified on animal models, depend on their biological effects, let to characterize structural changes and changes in the composition of cells represented at the site of damage before and after the treatment. In addition, the published experimental and clinical data provide an opportunity to analyze the efficiency of new experimental approaches and compare them to each other.

Keywords: skin fibrosis, laser therapy, gene biomarkers, cytomarkers, molecular signature, differential gene expression

For citation: Mezentsev A.V., Karapetyan M.M., Sobolev V.V., Zhukova O.V., Korsunskaya I.M. Evaluation of biomarkers in the studies of keloid tissue after laser therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):80–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-80-85>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброз – разрастание соединительной ткани как ответная реакция организма на нарушение ее целостности [1]. Фиброз кожи наблюдается при травмах [2, 3], ожогах [4, 5] и обморожениях [5, 6]. Он сопровождается воспалительный процесс во время заживление ран [5, 7], а также некоторые заболевания, такие как системная и локализованная склеродерма [8, 9], эозинофильный фасциит [10, 11], синдром эозинофилии-миалгии [11, 12], папулезный муциноз [13]. Образование шрамов и рубцов – это одно из внешних проявлений фиброза [14, 15].

В том случае когда вследствие травмы возникает глубокая рана, вначале она заполняется кровью. После свертывания крови происходят образование первичного фибринового матрикса и его постепенное замещение грануляциями, т. е. незрелой соединительной тканью, которая богата сосудами. Процесс заживления раны и образования рубца сопровождается миграцией клеток. Вначале клетки иммунной системы очищают поврежденный участок от нерезидентных микроорганизмов. Затем клетки соединительной ткани – фибробласты секретируют компоненты межклеточного матрикса, главным образом эластин и коллаген. По причине нерегулярного расположения эластиновых и коллагеновых фибрилл в области раны нарушается кровоснабжение и меняется ее внешний облик: края зажившей раны часто бывают приподняты, внутренняя область – более плотная, а ее пигментация изменена, в первую очередь из-за недостаточного притока крови [16, 17].

Для проведения доклинических исследований на лабораторных животных разработано несколько экспериментальных моделей, которые позволяют проследить за изменениями внешних признаков и особенностями протекания фиброза кожи. В одном из таких случаев проводят курс интердермальных инъекций цитотоксического вещества – блеомицина (см., напр., [18, 19]). Далее после того как во внешнем облике кожных покровов появятся необходимые изменения, делают паузу, чтобы дать затихнуть воспалительному процессу и затем начинают экспериментальные процедуры. По их окончании оценивают предполагаемый терапевтический эффект: получают

и обрабатывают гистологические препараты кожи животного, после чего измеряют толщину эпидермиса и дермы, а также определяют их соотношение до и после лечения.

На генетическом уровне в качестве биомаркеров происходящих изменений можно использовать три группы генов: а) гены – маркеры определенных типов клеток – кератиноцитов, фибробластов, васкулярных и иммунных клеток; б) гены – маркеры воспалительного процесса, в первую очередь гены, активируемые или подавляемые блеомицином; в) гены, косвенно или непосредственно связанные с патогенезом конкретного заболевания [20–23].

Изменения в экспрессии первой группы генов позволяют судить о цитологических отличиях в пораженном участке кожи. Вторая группа генов необходима для оценки интенсивности и продолжительности воспалительного процесса. Третья группа генов поможет описать влияние проводимых процедур непосредственно на патогенез заболевания, а также провести оценку их эффективности и специфичности. Помимо этого, третья группа генов используется для оценки ограничений данной модели, связанных с использованием конкретного цитотоксического вещества.

ЦИТОМАРКЕРЫ

К числу цитомаркеров относятся группы генов, непосредственно связанные с характерными особенностями жизнедеятельности конкретных типов клеток, их пролиферацией, миграцией или дифференцировкой. К числу цитомаркеров также относят специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток, а также секретируемые ими белки [24].

В качестве возможной альтернативы при выборе генов-маркеров можно использовать данные полногеномных исследований: ДНК (РНК) чипов и высокоточного секвенирования. В таких случаях принято говорить о сигнатурах клеток, т. е. о генах, экспрессия которых у данного типа клеток максимально изменена по сравнению с другими типами клеток [25–27]. Часто из сигнатуры выбирают гены с наибольшей экспрессией.

В настоящее время опубликованы сигнатуры эпидермальных кератиноцитов [28], дермальных фибробластов [29] и основных подтипов клеток крови [30]. Каждая

такая сигнатура представляет собой результаты сравнительного анализа первичных клеток определенного происхождения с более или менее репрезентативной выборкой клеток иного происхождения. Например, для сравнения часто используют первичные клетки из других органов и тканей, а также полученные из них клеточные линии. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что в сравнении участвуют клетки одного и того же биологического вида. Это важно, потому что у каждого биологического вида свой уникальный набор генов, и даже у близких видов могут различаться принципы их регуляции. При этом необходимо очень внимательно относиться как к выбору самих генов, которые затем будут использоваться в качестве цито-маркеров, так и к количественной оценке изменений в их экспрессии. Во-первых, выбор типов клеток, которые будут использованы для сравнительного анализа, субъективен, а его репрезентативность может оказаться недостаточной. Во-вторых, гены с максимально измененной экспрессией, их часто называют дифференциально экспрессированными генами, могут экспрессироваться разными типами клеток. Просто в нужном для исследований типе клеток их может быть в несколько раз больше, чем в других.

В некоторых случаях для выбора специфичных цито-маркеров бывает необходимо воспользоваться информацией, размещенной на сайтах компаний, занятых коммерческим распространением первичных клеток. Например, информация о маркерах первичных клеток, образующих микрокапилляры дермы, размещена в интернете на сайте компании iXCells Biotechnologies, США. В частности, ген *Cd31*, который экспрессируют клетки данного типа, также нередко используют в экспериментальных исследованиях (см., напр., [31]) для оценки степени васкуляризации поврежденного участка кожи. Результаты подбора цитомаркеров в соответствии с описанными принципами приведены в *табл.*

ГЕНЫ – МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

При развитии воспалительного процесса специализированные клетки – клетки иммунной системы и резидентные антигенпрезентирующие клетки участвуют в устранении попавших в рану извне микроорганизмов, а также продуктов их жизнедеятельности. При этом такие клетки выделяют специальные сигнальные белки – хемокины и цитокины [32]. Хемокины, которые выделяют прежде всего антигенпрезентирующие клетки, необходимы для привлечения иммунных клеток в очаг поражения. Цитокины, секретируемые иммунными клетками, необходимы для усиления иммунного ответа, а также для взаимодействия с резидентными клетками пораженного органа или ткани, например, чтобы стимулировать их миграцию и (или) пролиферацию, а также для изменения хода метаболизма в этих клетках.

Повторяющиеся инъекции блеомицина, который является не только цитотоксичным, но и чужеродным веществом (ксенобиотиком), вызывают развитие в коже животных воспалительного процесса [31]. После инъекции блеомицина в дерме и подкожной ткани скапливается инфильтрат иммунных клеток. Присутствие иммунных клеток сохраняется на прежнем уровне, по крайней мере в течение недели по окончании инъекций, а затем постепенно снижается в течение 3 нед. При этом о присутствии лейкоцитов в пораженном участке кожи можно судить по экспрессии поверхностного тирозин-фосфатазного рецептора *Cd45/Ptprc*, который специфичен для данного типа клеток. В свою очередь, присутствие макрофагов можно оценить по экспрессии гена *Adgre1*. Белок, кодируемый этим геном, появляется на поверхности клеток в процессе дифференцировки моноцитов в макрофаги, т. е. уже после их попадания в очаг воспаления [33, 34]. Кроме того, представляется возможным установить при-

- **Таблица.** Цитомаркеры для различных типов клеток, которые принимают участие в образовании шрамов и заживлении ран
- **Table.** Cytomarkers for different types of cells involved in scarring and wound healing

Тип клеток	Ген	Функция
Эпидермальные кератиноциты	<i>Krt14</i>	Маркер терминальной дифференцировки эпидермальных кератиноцитов
	<i>Lgals7</i>	Лектин стратифицированных слоев эпидермиса
	<i>Krt5</i>	Маркер терминальной дифференцировки эпидермальных кератиноцитов
Дермальные фибробласты	<i>Dcn</i>	Протеогликан, участвует в ассоциации коллагеновых фибрилл
	<i>Lum</i>	Протеогликан, взаимодействует с коллагеновыми фибриллами и глюкозаминогликанами, регулирует межфибриллярный сплайсинг
	<i>Igfbp5</i>	Регулятор стабильности ростового фактора IGF и его взаимодействия с рецепторами на поверхности клеток
Клетки микрокапилляров дермы	<i>Cd31</i>	Участвует в образовании межклеточных контактов между клетками, образующими капилляры
	<i>Vwf</i>	Белок клеточной адгезии и агрегации
Периферические моноядерные клетки крови	<i>Stambpl1</i>	Цинксодержащая металлопротеиназа, катализирует протеолиз убикитина
	<i>Uqcrlb</i>	Белок дыхательной цепи митохондрий, проангиогенный фактор
	<i>Cd3</i>	Белок адаптивного иммунного ответа
Миофибробласты	<i>Acta2</i>	Белок сократительного аппарата

существование в пораженном дермисе нейтрофилов по экспрессии гена *Lyb6* [35, 36]. В свою очередь, активность иммунных клеток, а также изменения интенсивности иммунного ответа можно охарактеризовать, оценив уровень экспрессии провоспалительных Th_2 цитокинов, например, *IL1b*, *IL4*, *IL13*, *IL22*, *Cxcl2* и *Ccl17* [37].

ГЕНЫ, ЭКСПРЕССИЯ КОТОРЫХ СВЯЗАНА С ФОРМИРОВАНИЕМ РУБЦОВ И ШРАМОВ

На уровне белка изменения состава дермиса в келоидной ткани включают в себя коллагены I и III типа, фибронектин, ламинины, периостин и тенасцин, но не ограничены их повышенным содержанием. Помимо этого, в келоидной ткани, по сравнению со здоровой кожей, изменения состава межклеточного матрикса затрагивают 11 белков. Так, в келоидной ткани больше прекурсоров COL5A1, COL1A1, малой субъединицы ферритина (FTL), COL3A1, PGLS, и CNN2. С другой стороны, в ней меньше аннексина A2 (ANXA2), прекурсора компонента сывороточного амилоида P (APCS), прекурсора сывороточного альбумина (ALB) и триптазы I (TPSAB1) [38].

Согласно данным литературы, восстановительные процессы в келоидной ткани сопровождаются увеличением экспрессии генов, связанных с заживлением ран (например, *COL12A1* и *FGF7*), что также свидетельствует об изменениях состава межклеточного матрикса дермиса [39]. При этом для самих фибробластов, полученных из келоидной ткани, характерна пониженная жизнеспособность по сравнению с фибробластами, полученными из неповрежденной области кожи. После лазерной терапии в культуре келоидных фибробластов увеличивается частота апоптоза, снижается скорость пролиферации, а также возрастает скорость миграции [40]. При этом первый процесс коррелирует с уровнем экспрессии *BAX*, у второго наблюдается обратная корреляция с уровнем экспрессии *CCND1*, а третий коррелирует с уровнем экспрессии матриксной металлопротеиназы *MMP9*. Наконец, частота апоптоза, как правило, тем выше, чем выше доза облучения клеток. В целом наблюдаемые изменения говорят в пользу того, что происходящая при использовании лазерной терапии структурная перестройка дермы сопровождается частичным замещением менее жизнеспособных фибробластов келоидной ткани на фибробласты здоровой кожи, которые более устойчивы к воздействиям стресса.

В эпидермисе, как было показано на трехмерных (органолимитических) моделях кожи, на третий день после

проведения сеанса лазерной терапии снижается экспрессия матриксных металлопротеиназ, *MMP3* [39, 41] и *MMP9* [41]. Уровень экспрессии *MMP3* восстанавливается на пятый день после начала эксперимента, тогда как экспрессия *MMP3* остается на низком уровне. Изменения в экспрессии провоспалительных цитокинов, по данным ранее опубликованных работ, носят разнонаправленный характер. Так, экспрессия *CXCL1*, -2, -5 и -6, *IL8*, *S100A7* и *IL1A* [39, 41] остается на низком уровне, а экспрессия *CXCL12* и *CCL8* возрастает [39]. Последнее свидетельствует о возможной активации воспалительного процесса. При этом чем ниже экспрессия провоспалительных цитокинов и более высокое соотношение коллагенов III и I типа, тем лучше терапевтический эффект проведенной процедуры [42]. Наконец, в ходе эксперимента повышается экспрессия маркеров терминальной дифференцировки эпидермальных кератиноцитов (*LOR*, *FLG*, *FLG2*) [41]. Последнее предполагает ускорение процесса стратификации верхних слоев эпидермиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время лечение рубцов является сложной задачей для врачей. Прежде всего, существует острая необходимость в качественных исследованиях, сравнивающих эффективность различных рубцовых изменений. Это очень важно, поскольку отсутствие соответствующих исследований задерживает разработку стандартизированных руководств по терапии рубцов. В первую очередь необходимо стандартизировать экспериментальные методы. В противном случае было бы все еще проблематично оценивать экспериментальные данные, поступающие из разных источников. Например, многие авторы предпочитают изучать исключительно келоидные рубцы, а не смешанные формы гипертрофических и келоидных рубцов. Соответственно, некоторые из критериев исследований, используемых для оценки терапевтического результата, могут не применяться в клинической практике. Мы также рекомендуем, чтобы будущие исследования, особенно те, которые сравнивают несколько методов лечения, включали проверку данных на дополнительной экспериментальной модели. Последнее упростило бы оценку данных и выявило бы потенциальные ограничения, даже если бы о них не сообщалось.



Поступила / Received 24.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2021
Принята в печать / Accepted 17.12.2021

Список литературы / References

1. Condorelli A.G., El Hachem M., Zambruno G., Nystrom A., Candi E., Castiglia D. Notch-ing up knowledge on molecular mechanisms of skin fibrosis: focus on the multifaceted Notch signalling pathway. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00732-8>.
2. Al-Mohamady Ael-S., Ibrahim S.M., Muhammad M.M. Pulsed dye laser versus long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of hypertrophic scars and keloid: A comparative randomized split-scar trial. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18(4):208–212. <https://doi.org/10.3109/14764172.2015.1114648>.
3. Panagatla P., Ravula P., Praveen S., Varagani N.R., Srikanth R., Appaka J.K. Anterolateral thigh skin and fascia in facial skin defects with trismus: two problems, one solution. *Indian J Plast Surg.* 2021;54(2):192–196. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729504>.
4. Cho Y.S., Jeon J.H., Hong A., Yang H.T., Yim H., Cho Y.S. et al. The effect of burn rehabilitation massage therapy on hypertrophic scar after burn: a randomized controlled trial. *Burns.* 2014;40(8):1513–1520. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.02.005>.

Информация об авторах:

Мезенцев Александр Викторович, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; mesentsev@yahoo.com

Карапетян Мари Мануковна, врач-дерматовенеролог, ООО «Зона улыбки»; 141008, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Колпакова, д. 41; marimanukovna@mail.ru

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; vlsobolew@gmail.com

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Alexandre V. Mezentsev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; mesentsev@yahoo.com

Mari M. Karapetyan, Dermatologist, Zone of Smile LLC; 41, Kolpakov St., Mytishchi, Moscow region, 141008, Russia; marimanukovna@mail.ru

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Serums; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; vlsobolew@gmail.com

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia klinderma@inbox.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Professor, marykor@bk.ru

Триггеры и маркеры старения кожного покрова женщин с климактерическим синдромом

А.Г. Мамонтова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8420-5585>, alexandramamontova@rambler.ru

Е.Н. Усольцева², <https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>, elena-usoltseva@yandex.ru

Т.П. Писклакова³, <https://orcid.org/0000-0003-1683-1071>, pisklakova@mail.ru

Е.М. Лепихина⁴, <https://orcid.org/0000-0001-9467-322X>, lephina.85@mail.ru

К.В. Никушкина², <https://orcid.org/0000-0002-3900-9278>, knikuskina81@gmail.com

¹ Областная клиническая больница №3; 454021, Россия, Челябинск, проспект Победы, д. 287

² Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

³ Южно-Уральский государственный университет; 454080, Россия, Челябинск, проспект Ленина, д. 76

⁴ Клиника «Линлайн»; 628416, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, ул. Ленина, д. 52/1

Резюме

Введение. Внешние проявления старения организма, особенно старение кожи, являются наиболее значимыми возрастными изменениями для современной женщины.

Цель. Выявить комплекс неблагоприятных факторов, влияющих на состояние кожи женщин в периоде менопаузального перехода (МП) и постменопаузе (ПМ), и маркеров старения кожного покрова у данной категории женщин.

Материалы и методы. В исследование вошли 36 женщин с климактерическим синдромом (КС) в периодах МП и ПМ. На первом этапе проводился сбор анамнеза, оценка антропометрических данных, определение степени тяжести КС, а также определение гормонального профиля пациенток. На втором этапе было проведено компьютерное картирование кожи данной группы женщин с помощью цифровой видеокамеры AramoSG с программой skinXPpro. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы SPSSv13.0. С помощью анализа Спирмена определяли взаимосвязь антропометрических, клинико-анамнестических данных и состояния кожных покровов женщин в МП и ПМ.

Результаты. Согласно полученным данным, основными триггерами старения кожных покровов женщин в периодах МП и ПМ являются: наличие у пациентки обменно-эндокринных нарушений (ожирения, метаболического синдрома), а также снижение уровня эстрадиола и прогестерона сыворотки крови, повышение уровня пролактина и нарушение ритма секреции мелатонина. Маркерами старения кожных покровов у женщин с климактерическим синдром являются снижение влажности, увеличение жирности кожи в Т-зоне лица, увеличение уровня пигментации и размеров пор.

Выводы. Полученные данные необходимо учитывать при коррекции инволютивных изменений кожных покровов у пациенток в ПМ и МП, страдающих КС, что обосновывает необходимость нормализации не только уровня эстрадиола, но и других половых стероидов, мелатонина, обменно-эндокринных процессов организма, купирование проявлений КС.

Ключевые слова: климактерический синдром, кожа лица, менопауза, компьютерное картирование кожи, половые стероиды

Для цитирования: Мамонтова А.Г., Усольцева Е.Н., Писклакова Т.П., Лепихина Е.М., Никушкина К.В. Триггеры и маркеры старения кожного покрова женщин с климактерическим синдром. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):86–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-86-92>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Triggers and markers of skin aging in women with menopausal syndrome

Alexandra G. Mamontova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8420-5585>, alexandramamontova@rambler.ru

Elena N. Usoltseva², <https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>, elena-usoltseva@yandex.ru

Tatiana P. Pisklakova³, <https://orcid.org/0000-0003-1683-1071>, pisklakova@mail.ru

Ekaterina M. Lepikhina⁴, <https://orcid.org/0000-0001-9467-322X>, lephina.85@mail.ru

Karina V. Nikushkina², <https://orcid.org/0000-0002-3900-9278>, knikuskina81@gmail.com

¹ Regional Clinical Hospital No. 3; 287, Pobedy Ave., Chelyabinsk, 454021, Russia

² South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia

³ South Ural State University; 76, Lenin Ave., Chelyabinsk, 454080, Russia

⁴ Linline Clinic LLC; 52/1, Lenin St., Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, Surgut, 628416, Russia

Abstract

Introduction. External manifestations of aging, and especially skin aging are the most important for modern women.

Aim. The aim of our study was to identify a set of adverse factors that effect on the skin of women in menopausal transition (MP) and in postmenopause (PM), and to identify markers of skin aging in this category of women.

Materials and methods. The study included 36 women in MP and PM suffering from MS. At the first stage, anamnesis was collected, anthropometric data and severity of MS were evaluated, and the hormonal profile of patients was determined. At the second stage, computer mapping of the skin was performed using the digital video camera Aramo SG with the skin XPro program. Statistic analysis was performed using the SPSS v13.0 program. Spearman's analysis was used to determine the relationship between anthropometric, clinical and anamnestic data and the measurements of skin condition of women in MP and PM.

Results. According to the obtained data, the main triggers of skin aging of women in MP and PM are: the presence of metabolic disorders (obesity, metabolic syndrome), decrease of estradiol and progesterone levels in blood serum as well as increase of prolactin level and rhythm disturbance of melatonin secretion. Markers of skin aging in women with menopausal syndrome are decreased moisture, increased oiliness in T-zone, increased of skin pigmentation and enlarged pore size.

Conclusions. The obtained data are useful for management involving skin changes of women in PM and MP suffering from MS. The data justifies the relevancy to normalization not only the estradiol level, but other sex steroids, melatonin, as well as correction of metabolic endocrine processes, and treatment of MS.

Keywords: menopausal syndrome, facial skin, menopause, computer mapping of the skin, sex steroids

For citation: Mamontova A.G., Usoltseva E.N., Pisklakova T.P., Lepikhina E.M., Nikushkina K.V. Triggers and markers of skin aging in women with menopausal syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-86-92>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным ООН, доля людей старше 60 лет увеличилась с 1980 г. по 2017 г. с 8,5 до 12,7% и продолжает расти в настоящее время¹. Ожидается, что к 2025 г. в мире число женщин в постменопаузе достигнет 1,1 млрд [1].

Несмотря на то что в процесс старения вовлечены все органы и системы, наиболее значимым для женщин являются визуальные проявления старения, в первую очередь старение кожного покрова, в частности лица. Данный факт подтверждается высокой популярностью косметологических услуг. Согласно данным консалтинговой компании Techart, объем российского рынка только инъекционных косметологических процедур 2018 г. составил более 7 млн процедур². Это определяет необходимость в выявлении и нивелировании влияния триггеров старения кожных покровов у женщин с климактерическим синдромом, что является актуальным, рентабельным и экономически обоснованным направлением современной медицинской науки и практики.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

Целью данного исследования было выявить и ранжировать комплекс неблагоприятных факторов, влияющих на состояние кожи у женщин в периоде менопаузального перехода (МП) и постменопаузе (ПМ), и маркеры старения кожного покрова у женщин с климактерическим синдромом (КС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 36 женщин в периоде МП (n = 12) и ПМ (n = 24), средний возраст $53,5 \pm 5,9$ года, обратившихся на специализированный прием по проблемам климактерия женских консультаций в МАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 и ГБУЗ ОКБ №3 г. Челябинска.

Всем пациенткам проводился сбор анамнеза, определение модифицированного менопаузального индекса (ММИ) (Н. Kupperman et al., 1959 г., в модификации Е.В. Уваровой 1983 г.) [2], индекса массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Для выявления дефицита мелатонина (МТ) использовался метод анкетирования согласно соответствующему тест-опроснику на дефицит МТ, при этом показатели от 0 до 4 баллов соответствовали норме, результат от 5 до 9 баллов свидетельствовал о том, что уровень МТ начал снижаться, а 10–14 баллов – регистрировался явный дефицит МТ [3]. Из лабораторных методов проводилось определение уровня метаболита МТ 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в вечерней (в 23:00) и утренней (в 06:00) порциях мочи; а также уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола, общего тестостерона и пролактина сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).

После первичного осмотра врачом-гинекологом пациентка направлялась к косметологу, который проводил компьютерное картирование кожи лица (ККК) с применением цифровой видеокамеры AramoSG с программой skinXPro. Исследование кожи включало в себя: тесты на влажность и эластичность, жирность (в Т- и U-зоне лица), определение гладкости/шероховатости (рельеф кожи), размера пор, тесты на пигментацию, чувствительность кожи и глубину морщин. ККК проводилась утром перед применением косметических средств. Тест на влажность и эластичность проводился гидрометром прибора AramoSG, при этом измерялось электрическое сопротивление кожных покровов. Уровень влаги измеряли с помощью датчика влажности, который размещали перпендикулярно поверхности кожи щеки в течение 3 с. Результат измерения сигнализировался звуком и отображался в виде числового значения, выраженного в условных единицах. Для ранжирования результатов исследования влажности кожи использовалась соответствующая таблица (30,0–44,9 у.е. – нормальная влажность кожи; 0–29,9 – низкий уровень влажности). Тест на эластичность включал в себя 7 вопросов, которые появлялись на экране ПК при

¹ United Nations. Population Facts. *Population ageing and sustainable development 2017*. New York; 2017. Available at: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf.

² Обзор рынка инъекционной косметологии в России. 2019. Режим доступа: <https://techart.ru/storage/insights/obzor-rynka-inektsionnoi-kosmetologii-v-rossii-1570697990.pdf>.

проведении диагностической процедуры. Уровень эластичности был определен согласно ответам на вопросы и выражался в условных единицах. Тест на жирность осуществлялся с помощью цифровой камеры AramoSG с применением линзы $\times 60$ в синем спектре с использованием специальных спонжей. Тест на жирность в Т- и U-зоне лица проводился двумя разными спонжами. Сначала спонж розовой стороной прикладывался к поверхности кожи на 5 с, после этого в течение 10–15 с спонж размещался под камерой с установленной линзой $\times 60$ с применением светодиода синего цвета. Исходя из уровня жирности, в этих зонах автоматически определялся тип кожных покровов (жирный, сухой и комбинированный).

Определение рельефа кожи и размеров пор также проводилось цифровой камерой AramoSG с использованием линзы $\times 60$ в синем спектре. Для более качественного изображения кожа очищалась. При фотографировании участка кожи на экране ПК проецировалось фотоизображение, при этом на экран выводился график рельефа кожи и количественный результат, выраженный в условных единицах. Выраженность пигментации кожи лица определялась с помощью прибора AramoSG линзой $\times 60$ в оранжевом спектре на наиболее пигментированных участках. Проводилось три замера, на основании которых программа прибора автоматически определяла среднее значение, выраженное в условных единицах. Тест на чувствительность кожи представляет собой специальный опросник, состоящий из 8 вопросов. В результате программа аппарата определяла выраженность чувствительности кожи у данной пациентки. Тест на глубину и ширину морщин проводился с помощью цифровой камеры AramoSG линзой $\times 10$ на участках кожи с наиболее выраженными морщинами. Сначала производилась макрофиксация (макроснимок) участка кожи, затем автоматически замеры, а результат выражался в условных единицах.

Статистическая обработка производилась с помощью программы SPSSv.13.0. Корреляционная связь считалась статистически значимой при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антропометрические данные

Средний возраст обследованных пациенток составил $53,5 \pm 5,9$ года. ИМТ соответствовал норме, но был практически на ее верхней границе. Соотношение ОТ/ОБ было в пределах нормальных значений (табл. 1).

Клинико-лабораторные данные

При обследовании женщин установлено, что ММИ составил 24,5 балла, что соответствовало легкой степени КС. Показатели тест-опросника на дефицит МТ составили 6 баллов, т. е. у обследованных пациенток в связи с недостатком сна имеется снижение уровня МТ. Дефицит МТ у обследованной группы подтвердился уровнем 6-COMT в утренней порции мочи. Медиана данного показателя у пациенток составила 22,2 нг/мл, что указывало на наличие синдрома менопаузального дефицита МТ у обследованных женщин [4].

Показатели ЛГ и ФСГ были достаточно высокими, что характерно для пациенток в ПМ и в периоде МП, а вот уровень эстрадиола был зафиксирован в области верхнего референсного значения для данной возрастной категории и составил 70,7 пг/мл. Уровень пролактина соответствовал возрастной норме, а уровень прогестерона был несколько выше среднестатистических значений (табл. 2).

Анализ состояния кожных покровов в области лица женщин по данным КKK представлен в табл. 3. Уровень

● Таблица 1. Антропометрические данные пациенток

● Table 1. Anthropometric measurements of the patients

Параметры	Количество женщин (n)	Me (LQ; UQ)	M $\pm$ SD	Норма
Возраст (лет)	36	–	$53,5 \pm 5,9$	–
ИМТ	36	24,8 (22,8; 28,9)	–	18,5–24,9
ОТ/ОБ	28	0,78 (0,78; 0,86)	–	< 0,85

ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер.

● Таблица 2. Клинико-лабораторные данные пациенток

● Table 2. Clinical and laboratory findings of the patients

Параметры	Количество женщин (n)	Me (LQ; UQ)	Норма
ММИ (баллы)	36	24,5 (18; 32)	0–11
Тест на дефицит МТ (баллы)	36	6 (5; 8)	0–4
6-COMT – вечер (нг/мл)	21	10,9 (2,7; 42,4)	4,94 (3,8–13,8)
6-COMT – утро (нг/мл)	21	22,2 (13,8; 37,7)	> 31,6
ФСГ (мМЕ/мл)	10	70,1 (48; 81)	19,3–100,6
ЛГ (мМЕ/мл)	7	20,4 (8,2; 38)	14,2–52,3
Эстрадиол (пг/мл)	8	70,7 (43,2; 75)	< 73
Пролактин (мЕД/л)	8	239 (79,6; 432)	109–557
Прогестерон (нмоль/л)	3	2,5 (2,5; 204)	0,39–1,55

ММИ – модифицированный менопаузальный индекс.

● Таблица 3. Показатели компьютерного картирования кожи у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе

● Table 3. Results of computer skin mapping in women during the menopausal transition and postmenopause

Показатели КKK (у.е.)	Количество женщин (n)	Me (LQ; UQ)	Норма (Me)
Влажность	36	32 (31; 35)	30,0–44,9 у.е.
Эластичность	36	50 (40; 65)	60 у.е.
Жирность, U-зона	30	0 (0; 0)	–
Жирность, Т-зона	36	15 (1,5; 61)	–
Шероховатость/рельеф	36	25 (22,5; 29)	63 у.е.
Поры	36	56 (45; 75)	48 у.е.
Пигментация	36	23 (11,5; 36,5)	54 у.е.
Морщины	36	30 (16,5; 42,5)	35 у.е.

влажности соответствовал не только норме, но и нижней границе нормальных значений. Показатели теста на эластичность составили 50 у.е. и были ниже стандартного значения для данной возрастной группы, а показатели жирности кожи лица как в Т-зоне, так и в U-зоне были низкими. Показатели рельефа кожи были ниже стандартных значений. Размеры пор значительно превышали стандартные возрастные показатели. Уровень пигментации был в пределах рекомендуемых значений. Тест на ширину и глубину морщин также соответствовал нормальным результатам для данной возрастной группы.

На следующем этапе исследования проведен корреляционный анализ Спирмена антропометрических и клинико-лабораторных данных с показателями состояния кожных покровов лица пациенток (ККК).

Антропометрические данные

Среди антропометрических данных на первом месте было соотношение ОТ/ОБ, при этом выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между соотношением ОТ/ОБ ($r = -0,529$, $p = 0,004$) и уровнем влажности кожи, а также положительная корреляционная связь умеренной силы между соотношением ОТ/ОБ и уровнем пигментации кожи лица ($r = 0,346$, $p = 0,039$). На втором месте было значение ИМТ. Так, выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между ИМТ ($r = -0,487$, $p = 0,003$) и уровнем влажности кожи.

Клинические параметры

При анализе клинических параметров на первом месте по силе своего влияния на состояние кожи лица пациенток имел ММИ, при этом установлена умеренная отрицательная корреляционная связь между ММИ и уровнем влажности кожи ($r = -0,398$, $p = 0,016$). На втором месте – показатели теста-опросника на дефицит МТ, которые имели положительную корреляционную связь умеренной силы с размером пор ($r = 0,346$, $p = 0,039$).

Лабораторные данные

Среди лабораторных данных первое место занимал уровень прогестерона сыворотки крови, который имел сильные отрицательные корреляции с уровнем влажности ($r = -1,000$, $p \leq 0,001$), жирностью кожи в Т-зоне ($r = -1,000$, $p \leq 0,001$), уровнем пигментации ($r = -1,000$, $p \leq 0,001$), а также с размером пор ($r = -1,000$, $p \leq 0,001$). Однако стоит заметить, что уровень прогестерона был исследован у нескольких женщин ($n = 3$), поэтому данные взаимосвязи требуют дальнейшего исследования.

Второе место по силе своего влияния на состояние кожи лица женщин занимал уровень эстрадиола. Последний имел сильную положительную корреляцию с уровнем влажности кожи ($r = 0,756$, $p = 0,030$). При этом связей между концентрацией эстрадиола и другими показателями ККК не установлено.

Уровень пролактина занимал третье место и имел сильную положительную корреляционную связь с жирностью кожи в Т-зоне ($r = 0,694$, $p = 0,056$). Корреляций с другими показателями кожи лица не было выявлено.

Последним среди лабораторных показателей, которые имели связь с состоянием кожи лица женщин, нами установлен уровень 6-СОМТ вечерней порции мочи, который имел умеренную положительную корреляционную связь с рельефом/шероховатостью кожи ($r = 0,450$, $p = 0,045$). Корреляционных связей между уровнями 6-СОМТ мочи утром и другими показателями ККК не выявлено.

Таким образом, согласно данным нашего исследования, наиболее значимыми триггерами старения кожного покрова женщин с КС являлись гормональные изменения, а именно снижение уровня эстрадиола, повышение уровня пролактина, снижение прогестерона, а также нарушение секреции МТ.

Также важное значение имеет изменение антропометрических параметров тела пациенток – увеличение соотношения ОТ/ОБ и увеличение ИМТ.

На последнем месте по силе своего влияния на состояние кожного покрова женщин с КС были клинические параметры – значения ММИ и дефицит синтеза МТ, установленный по данным теста-опросника на дефицит МТ.

При ранжировании маркеров старения кожных покровов женщин с КС установлено, что наиболее значимым из них является влажность и – в порядке убывания их диагностической значимости – жирность кожи лица в Т-зоне, пигментация, размер пор и рельеф/шероховатость кожных покровов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании проведен анализ взаимосвязи антропометрических данных и состояния кожных покровов женщин в МП и ПМ. Выявлены отрицательные корреляционные связи между соотношением ОТ/ОБ и ИМТ и уровнем влажности кожи, а также положительная корреляция между соотношением ОТ/ОБ и пигментацией кожи. К настоящему моменту доказано, что избыточная масса тела влияет на формирование гиперкератоза, черного акантоза, лимфедемы, способствует развитию бактериальных инфекций кожи [5, 6]. Полученные нами данные подтверждают результаты исследований других авторов. А. Ibuki et al. выявили, что у женщин, страдающих ожирением и сахарным диабетом, в сравнении с контрольной группой гидратация рогового слоя кожи была меньше и трансдермальная потеря влаги была больше [7]. Авторы пришли к выводу, что возрастные физиологические изменения кожи, наблюдаемые у пожилых людей, также могут возникать у пациентов с ожирением и сахарным диабетом в возрасте 40 лет и старше [7]. Доказана взаимосвязь между проявлениями метаболического синдрома и наличием различных кожных заболеваний [8]. Так, например, периорбитальная пигментация у пациенток с черным акантозом, по мнению некоторых авторов, является признаком метаболического синдрома [9, 10]. Как известно, увеличение соотношения ОТ/ОБ является одним из критериев метаболического синдрома, а гиперпигментация кожи появляется при метаболических нарушениях.

Таким образом, такие эндокринно-метаболические триггеры у женщин в МП и ПМ, как абдоминальный тип

ожирения и увеличение массы тела, способствуют проявлению таких маркеров старения, как снижение влажности кожных покровов лица, а при увеличении соотношения ОТ/ОБ дополнительно наблюдается появление еще одного маркера – усиление его пигментации.

При анализе гормонального профиля женщин и показателей состояния кожи мы обнаружили сильную положительную корреляционную связь между концентрацией эстрадиола и уровнем влажности кожи. Эти результаты соответствуют ранее полученным данным. Так, у женщин старение кожи часто ассоциируется с периодом наступления менопаузы [11]. Прогрессирующее снижение уровня концентрации эстрогенов, особенно 17β-эстрадиола, приводит к изменениям эпидермиса, дермы и подкожных тканей [11–14]. Эстрогены отвечают за гидратацию кожи, т. к. они увеличивают выработку гликозаминогликанов (ГАГ), обеспечивают продукцию кожного сала, удерживают воду, улучшают барьерную функцию рогового слоя [15, 16]. Именно поэтому сухой тип кожи гораздо чаще встречается у женщин, не получающих МГТ, у которых показатели ММИ более нормы и при этом имеется дефицит в первую очередь эстрогенов, что приводит к быстрому старению кожи и формированию климактерической дерматопатии [15, 16]. Данный факт был подтвержден в нашем исследовании: снижение уровня эстрадиола и ассоциированное с ним развитие КС приводит к появлению такого маркера старения кожи, как снижение влажности – первого признака старения кожи. Однако дополнительно были обнаружены взаимосвязи между уровнем других половых стероидов и состоянием кожи.

В нашем исследовании не было выявлено каких-либо корреляционных связей между уровнем тестостерона и изученными показателями кожи, в т. ч. и жирностью. Однако установлена сильная положительная корреляция между уровнем пролактина и жирностью в Т-зоне кожи лица. Влияние гормона пролактина на кожу изучено недостаточно. Доказано, что рецепторы к пролактину присутствуют в кератиноцитах, фибробластах, а также в клетках сальных желез [17]. Наше исследование подтверждает гипотезу, выдвинутую Ewan A. Langan et al., которые предположили, что пролактин может регулировать активность сальных желез как напрямую, так и опосредованно [18]. С другой стороны, есть данные о том, что гиперпролактинемия ассоциирована с формированием акне у лиц женского пола [18–20]. Кроме того, гиперпролактинемия ухудшает течение таких кожных заболеваний, как псориаз, хроническая крапивница и алопеция [21–25]. Повышение уровня пролактина сыворотки крови способствует усилению жирности кожи лица в Т-зоне, что также является маркером старения кожи при деформационном типе старения.

Также нами был выявлен ряд связей между уровнем прогестерона и показателями ККК. Известно, что в кератиноцитах, макрофагах и фибробластах кожи присутствуют прогестероновые рецепторы [26]. Таким образом, можно предположить, что прогестерон оказывает влияние на состояние кожи, а наступление периодов МП и ПМ ассоциировано не только со снижением уровня эстроге-

нов, но и в первую очередь с дефицитом прогестерона. Однако данный вопрос изучен недостаточно. Ряд авторов выявили дозозависимые эффекты прогестерона, при этом обострение кожных заболеваний наблюдается на фоне пиковых значений прогестерона. В литературе представлены сведения об аутоиммунном прогестерон- и эстроген-обусловленном дерматитах [26], однако нет информации о том, как отражается на состоянии кожи снижение уровня прогестерона. G. Holzer et al. исследовали эффективность применения 2%-ного геля прогестерона на кожу женщин в пери- и постменопаузе. Авторы отметили положительное влияние прогестерона на такие параметры, как эластичность, уменьшение выраженности морщин, но влажность эпидермиса оставалась на прежнем уровне [27]. В нашем исследовании не было выявлено корреляционных связей между эластичностью кожи, глубиной морщин и уровнем прогестерона, но была выявлена отрицательная корреляционная связь последнего с маркерами старения кожи: влажностью, размером пор и пигментацией. Данные о том, что прогестерон оказывает влияние на состояние кожи, были получены и в других исследованиях. Авторы обнаружили положительное влияние прогестерона на активность сальных желез. В проведенном нами исследовании жирность Т-зоны имела отрицательную корреляционную связь с уровнем прогестерона в сыворотке крови.

Таким образом, влияние такого триггера, как снижение уровня прогестерона, приводит к увеличению жирности и способствует формированию маркеров старения: увеличению размера пор и усилению пигментации кожи лица женщин даже на фоне удовлетворительной ее влажности в периоде МП, а затем и в ПМ.

В нашем исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между 6-COMT вечером и рельефом кожи, а также показателей теста-опросника на дефицит МТ с одним из основных маркеров старения кожи – размером пор кожи лица. Изменение текстуры кожи, связанное со старением, ухудшает внешний вид кожи лица, но во многих исследованиях именно этот маркер используют для оценки интенсивности процессов старения и эффективности применения косметологических препаратов и процедур [28]. МТ имеет циркадный ритм секреции, уровень данного гормона должен быть низким вечером и высоким в утренние часы после сна. В нашем исследовании повышение уровня 6-COMT вечером сочеталось с ухудшением показателей рельефа кожи. По данным некоторых авторов, на размер пор в первую очередь влияют жирность и эластичность кожи [29], другие авторы к этому показателю добавляют третий – увеличение объема волосяного фолликула [29–31]. Доказано, что размер пор зависит также и от гормонального фона женщин: так, размер пор увеличивается во время овуляции [31]. Таким образом, еще один триггер – дефицит МТ и нарушение циркадного ритма секреции данного гормона – ухудшает текстуру кожи и повышает жирность и, возможно, влияет на эластичность кожи лица, тем самым приводя к формированию такого маркера старения кожи, как увеличение размера пор у обследованных женщин.

Выводы

Первостепенное значение среди ряда триггеров старения кожных покровов у женщин с КС имеют изменения гормонального профиля пациенток: снижение уровня прогестерона и эстрадиола, повышение уровня пролактина и нарушение секреции МТ. Нарушение гормонального гомеостаза приводит к формированию эндокринно-метаболических нарушений: абдоминальному типу ожирения и увеличению массы тела, которые, в свою очередь, становятся существенными факторами старения кожных покровов пациенток. Увеличение значений ММИ и формирование синдрома менопаузального дефицита МТ у обследованных женщин завершают ряд патологических триггеров старения кожи лица женщин в периоде МП и ПМ.

Выявленные триггеры приводят к формированию маркеров старения кожного покрова женщин с КС, при ранжировании которых установлено, что наиболее значимым из них является влажность, а также – в порядке

убывания их диагностической значимости – жирность кожи лица в Т-зоне, пигментация, размер пор и рельеф/шероховатость кожных покровов.

Полученные данные имеют важное практическое значение для современной медицины. При обращении пациентки с наличием различных маркеров старения кожных покровов к врачу-дерматологу или косметологу необходим поиск и оценка соответствующих триггеров, что требует совместного ведения пациентки врачом-гинекологом, эндокринологом, диетологом с целью повышения эффективности проводимых косметологических процедур и сохранения здоровья такого контингента женщин.

Таким образом, коррекция гормональных, антропометрических и клинических триггеров старения имеет первостепенное значение в комплексной персонализированной профилактике и коррекции инволютивных изменений кожных покровов у пациенток с КС в периодах МП и ПМ.

Поступила / Received 20.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2021

Принята в печать / Accepted 10.12.2021

Список литературы

- Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo M.R. et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):702–711. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1072-9>.
- Сметник В.П. *Медицина климактерия*. Ярославль: Литера; 2006. 848 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19535785>.
- Dalle C. (ed.). *The Guide. Global Aging Management*. Margeride; 2010. Vol. 1, 496 p.
- Усолицева Е.Н., Соловьев А.Г., Мамонтова А.Г. Синдром перименопаузального дефицита мелатонина в системе персонализированного менеджмента качества жизни женщин с патологическим климактерием. *Успехи геронтологии*. 2019;32(4):516–523. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39541877>.
- Boza J.C., Trindade E.N., Peruzzo J., Sachett L., Rech L., Cestari T.F. Skin manifestations of obesity: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2012;26(10):1220–1223. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04265.x>.
- Горланов И.А., Заславский Д.В., Лейна Л.М., Миляевская И.Р. Заболевания кожи, ассоциированные с ожирением. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(6):20–26. Режим доступа: <https://vestnikdv.ru/jour/article/view/281/282/ru>.
- Ibuki A., Kuriyama S., Toyosaki Y., Aiba M., Hidaka M., Horie Y. et al. Aging-like physiological changes in the skin of Japanese obese diabetic patients. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118756662. <https://doi.org/10.1177/2050312118756662>.
- Hu Y., Zhu Y., Lian N., Chen M., Bartke A., Yuan R. Metabolic Syndrome and Skin Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:788. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00788>.
- Misitzis A., Cunha P.R., Kroumpouzos G. Skin disease related to metabolic syndrome in women. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):205–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.06.030>.
- Zawar V., Daga S., Pawar M., Kumavat S. Periorbital pigmentation: An alarming sign of metabolic syndrome. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1584–1586. <https://doi.org/10.1111/jocd.12852>.
- Galeba A., Bajurna B., Marcinkowski J.T. The Role of Cosmetic Gynecology Treatments in Women in Perimenopausal Period. *Open Journal of Nursing*. 2015;5(2):153–157. <http://doi.org/10.4236/ojn.2015.52018>.
- Jenkins G., Wainwright L.J., Holland R., Barrett K.E., Casey J. Wrinkle reduction in post-menopausal women consuming a novel oral supplement: a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Cosm Sci*. 2014;36(1):22–31. <https://doi.org/10.1111/ics.12087>.
- Rzepecki A.K., Murase J.E., Juran R., Fabi S.G., McLellan B.N. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(2):85–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.01.001>.
- Бурчаков Д.И., Стенько А.Г., Талыбова А.М., Гилельс А.М. Гормональное здоровье кожи. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(30):28–30. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/gormonalnoe_zdorove_kozhi.html.
- Duarte G.V., Trigo A.C., Oliveira M.F. Skin Disorders During Menopause. *Cutis*. 2016;97:E16–E23. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/296056975>.
- Farage M.A., Miller K.W., Woods N.F., Maibach H.I. (eds.). *Skin, Mucosa and Menopause: Management of Clinical Issues*. 1st ed. Berlin: Berlin Heidelberg Springer Verlag; 2015. 510 p. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/271763371>.
- Foitzik K., Langan E.A., Paus R. Prolactin and the Skin: A Dermatological Perspective on an Ancient Pleiotropic Peptide Hormone. *J Inv Derm*. 2009;129(5):1071–1087. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.348>.
- Langan E.A., Hinde E., Paus R. Prolactin as a candidate sebotrop(h)ic hormone? *J Inv Derm*. 2018;27(7):729–736. <https://doi.org/10.1111/exd.13545>.
- Paus R. The Skin and Endocrine Disorders. In: Griffiths C.E., Barker J., Bleiker T., Chalmers R., Creamer D. (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Wiley: Blackwell; 2017.
- Azanbayeva D., Batpenova G., Tarkina T., Algazina T., Kotlyarova T. Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Adolescence Acne and Acne Tarda. *Georgian Med News*. 2018;(282):103–106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358551>.
- El-Khateeb E.A., Zuel-Fakkar N.M., Eid S.M., Abdul-Wahab S.E. Prolactin level is significantly elevated in lesional skin of patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2011;50(6):693–696. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04752.x>.
- Langan E.A., Griffiths C.E., Paus R. Exploring the role of prolactin in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(2):115–118. <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1208-6>.
- Yang H., Li X., Xue F., Zhao X., Wang D., Chen L. et al. Local production of prolactin in lesions may play a pathogenic role in psoriatic patients and imiquimod-induced psoriasis-like mouse model. *Exp Dermatol*. 2018;27(11):1245–1253. <https://doi.org/10.1111/exd.13772>.
- Sabry M.K., Farres M.N., Melek N.A., Arafa N.A., Ohanessian A.A. Prolactin and dehydroepiandrosterone sulfate: are they related to the severity of chronic urticaria? *Arch Med Res*. 2013;44(1):21–26. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.007>.
- Tahlawi S.M., Eishi N.H., Kahhal R.K., Herazy R.A., Hanafy G.M., Abgel R.M., Shaker O.G. Do Prolactin and its Receptor Play a Role in Alopecia Areata? *Indian J Dermatol*. 2018;63(3):241–245. https://doi.org/10.4103/ijid.590_17.
- Ледина А.В., Хамошина М.Б., Бебнева Т.Н., Аграновская А.В. Гормональный статус и кожа. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(30):22–26. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/0bb/derma_speckozsha_2016.pdf.
- Holzer G., Riegler E., Hönigsmann H., Farkhnia S., Schmidt J.B. Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri- and postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle-controlled, randomized study. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):626–634. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06685.x>.
- Gao Q., Yu J., Wang F., Ge T., Hu L., Liu Y. Automatic measurement of skin textures of the dorsal hand in evaluating skin aging. *Skin Res Technol*. 2013;19(2):145–151. <https://doi.org/10.1111/srt.12025>.
- Hameed A., Akhtar N., Khan H.M.S., Asrar M. Skin sebum and skin elasticity: Major influencing factors for facial pores. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):1968–1974. <https://doi.org/10.1111/jocd.12933>.
- Lee S.J., Seok J., Jeong S.Y., Park K.Y., Li K., Seo S.J. Facial Pores: Definition, Causes, and Treatment Options. *Dermatol Surg*. 2016;42(3):277–285. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000657>.
- Dong J., Lanoue J., Goldenberg G. Enlarged facial pores: an update on treatments. *Cutis*. 2016;98(1):33–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529707/atments>.

References

- Cintron D., Lipford M., Larrea-Mantilla L., Spencer-Bonilla G., Lloyd R., Gionfriddo M.R. et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):702–711. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1072-9>.
- Smetnik V.P. *Medicine Menopause*. Jaroslavl: Litera; 2006. 848 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19535785>.
- Dalle C. (ed.). *The Guide. Global Aging Management*. Margeride; 2010. Vol. 1. 496 p.
- Usoltseva E.N., Solov'yev A.G., Mamontova A.G. Perimenopausal melatonin deficiency syndrome in the system of personalized quality of life management in women with pathological menopause. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2019;32(4):516–523. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39541877>.
- Boza J.C., Trindade E.N., Peruzzo J., Sachett L., Rech L., Cestari T.F. Skin manifestations of obesity: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(10):1220–1223. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04265.x>.
- Gorlanov I.A., Zaslavskij D.V., Leina L.M., Milyavskaya I.R. Zskin diseases associated with obesity. *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2016;92(6):20–26. (In Russ.) Available at: <https://vestnikdv.ru/jour/article/view/281/282/ru>.
- Ibuki A., Kuriyama S., Toyosaki Y., Aiba M., Hidaka M., Horie Y. et al. Aging-like physiological changes in the skin of Japanese obese diabetic patients. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118756662. <https://doi.org/10.1177/2050312118756662>.
- Hu Y., Zhu Y., Lian N., Chen M., Bartke A., Yuan R. Metabolic Syndrome and Skin Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:788. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00788>.
- Misitzis A., Cunha P.R., Kroumpouzos G. Skin disease related to metabolic syndrome in women. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):205–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.06.030>.
- Zawar V., Daga S., Pawar M., Kumavat S. Periorbital pigmentation: An alarming sign of metabolic syndrome. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1584–1586. <https://doi.org/10.1111/jocd.12852>.
- Galeba A., Bajurna B., Marcinkowski J.T. The Role of Cosmetic Gynecology Treatments in Women in Perimenopausal Period. *Open Journal of Nursing*. 2015;5(2):153–157. <http://doi.org/10.4236/ojn.2015.52018>.
- Jenkins G., Wainwright L.J., Holland R., Barrett K.E., Casey J. Wrinkle reduction in post-menopausal women consuming a novel oral supplement: a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Cosm Sci*. 2014;36(1):22–31. <https://doi.org/10.1111/ics.12087>.
- Rzepecki A.K., Murase J.E., Juran R., Fabi S.G., McLellan B.N. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(2):85–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.01.001>.
- Burchakov D.I., Stenko A.G., Talybova A.M., Gilels A.V. Hormones and Skin Health. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016;30(3):28–30. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/gormonalnoe_zdorove_kozhi.html.
- Duarte G.V., Trigo A.C., Oliveira M.F. Skin Disorders During Menopause. *Cutis*. 2016;97:E16–E23. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/296056975>.
- Farage M.A., Miller K.W., Woods N.F., Maibach H.I. (eds.). *Skin, Mucosa and Menopause: Management of Clinical Issues*. 1st ed. Berlin: Berlin Heidelberg Springer Verlag; 2015. 510 p. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/271763371>.
- Foitzik K., Langan E.A., Paus R. Prolactin and the Skin: A Dermatological Perspective on an Ancient Pleiotropic Peptide Hormone. *J Inv Derm*. 2009;129(5):1071–1087. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.348>.
- Langan E.A., Hinde E., Paus R. Prolactin as a candidate sebotrop(h)ic hormone? *J Inv Derm*. 2018;27(7):729–736. <https://doi.org/10.1111/exd.13545>.
- Paus R. The Skin and Endocrine Disorders. In: Griffiths C.E., Barker J., Bleiker T., Chalmers R., Creamer D. (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Wiley: Blackwell; 2017.
- Azanbayeva D., Batpenova G., Tarkina T., Algazina T., Kotlyarova T. Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Adolescence Acne and Acne Tarda. *Georgian Med News*. 2018;(282):103–106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358551>.
- El-Khateeb E.A., Zuel-Fakkar N.M., Eid S.M., Abdul-Wahab S.E. Prolactin level is significantly elevated in lesional skin of patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2011;50(6):693–696. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04752.x>.
- Langan E.A., Griffiths C.E., Paus R. Exploring the role of prolactin in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(2):115–118. <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1208-6>.
- Yang H., Li X., Xue F., Zhao X., Wang D., Chen L. et al. Local production of prolactin in lesions may play a pathogenic role in psoriatic patients and imiquimod-induced psoriasis-like mouse model. *Exp Dermatol*. 2018;27(11):1245–1253. <https://doi.org/10.1111/exd.13772>.
- Sabry M.K., Farres M.N., Melek N.A., Arafat N.A., Ohanessian A.A. Prolactin and dehydroepiandrosterone sulfate: are they related to the severity of chronic urticaria? *Arch Med Res*. 2013;44(1):21–26. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.007>.
- Tahlawi S.M., Eishi N.H., Kahhal R.K., Herazy R.A., Hanafy G.M., Abgel R.M., Shaker O.G. Do Prolactin and its Receptor Play a Role in Alopecia Areata? *Indian J Dermatol*. 2018;63(3):241–245. https://doi.org/10.4103/ijid.590_17.
- Ledina A.V., Khamoshina M.B., Bebnova T.N., Agronovskaya A.V. Hormonal Status and Skin. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016;30(3):28–28. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/0bb/derma_speckozsha_2016.pdf.
- Holzer G., Riegler E., Hönigsmann H., Farokhnia S., Schmidt J.B. Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri- and postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle-controlled, randomized study. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):626–634. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06685.x>.
- Gao Q., Yu J., Wang F., Ge T., Hu L., Liu Y. Automatic measurement of skin textures of the dorsal hand in evaluating skin aging. *Skin Res Technol*. 2013;19(2):145–151. <https://doi.org/10.1111/srt.12025>.
- Hameed A., Akhtar N., Khan H.M.S., Asrar M. Skin sebum and skin elasticity: Major influencing factors for facial pores. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):1968–1974. <https://doi.org/10.1111/jocd.12933>.
- Lee S.J., Seok J., Jeong S.Y., Park K.Y., Li K., Seo S.J. Facial Pores: Definition, Causes, and Treatment Options. *Dermatol Surg*. 2016;42(3):277–285. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000657>.
- Dong J., Lanoue J., Goldenberg G. Enlarged facial pores: an update on treatments. *Cutis*. 2016;98(1):33–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529707/atments>.

Информация об авторах:

Мамонтова Александра Георгиевна, врач акушер-гинеколог акушерского отделения патологии беременности, Областная клиническая больница №3; 454021, Россия, Челябинск, проспект Победы, д. 287; alexandramamontova@rambler.ru

Усольцева Елена Николаевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; elena-usoltseva@yandex.ru

Писклакова Татьяна Павловна, д.м.н., профессор кафедры «Сервис и технология художественной обработки материалов», Южно-Уральский государственный университет; 454080, Россия, Челябинск, проспект Ленина, д. 76; pisklakova@mail.ru

Лепихина Екатерина Михайловна, врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, главный врач клиники «Линлайн»; 628400, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, ул. Ленина, д. 52/1; lepihina.85@mail.ru

Никушкина Карина Викторовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая иммунологическим отделом центральной научно-исследовательской лаборатории, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; knikuskina81@gmail.com

Information about the authors:

Alexandra G. Mamontova, Obstetrician, Gynaecologist, Obstetrics and Pathologic Pregnancy Division, Regional Clinical Hospital No. 3; 287, Pobedy Ave., Chelyabinsk, 454021, Russia; alexandramamontova@rambler.ru

Elena N. Usoltseva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology in Faculty of Additional Professional Education of the South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; elena-usoltseva@yandex.ru

Tatyana P. Pisklakova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Service and Technology of Artistic Processing of Materials, South Ural State University (National Research University); 76, Lenin Ave., Chelyabinsk, 454080, Russia; pisklakova@mail.ru

Ekaterina M. Lepikhina, Dermatovenerologist, Cosmetologist, Chief Physician of the Linline Clinic LLC; 52/1, Lenin St., Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, Surgut, 628416, Russia; lepihina.85@mail.ru

Karina V. Nikushkina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Immunological Department of the Central Scientific Research Laboratory, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; knikuskina81@gmail.com

Клинико-иммунологические особенности вульгарного псориаза у ВИЧ-инфицированных больных

Е.Ю. Евдокимов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2694-8900>, evdokimovevg@yandex.ru

Ж.Б. Понежева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>, doktorim@mail.ru

Е.В. Свечникова², <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

А.В. Сундуков³, <https://orcid.org/0000-0002-3798-7780>, sunducov1961@mail.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

² Поликлиника №1 Управления делами Президента РФ; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Псориаз – воспалительный дерматоз, имеющий характерные клинические признаки и тесно связанный с иммунологическими изменениями в коже. У ВИЧ-инфицированных больных, страдающих псориазом, отмечаются иммунологические особенности, связанные с воздействием вируса ВИЧ на CD4+ Т-лимфоциты.

Цель. Выявить особенности течения псориаза у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и иммунного статуса.

Материалы и методы. В открытом проспективном исследовании в 2014–2018 гг. наблюдались 143 больных вульгарным псориазом, из которых 79 (55,2%) были ВИЧ-инфицированными и 64 (44,8%) без ВИЧ-инфекции. Группы были сопоставимы по возрасту и гендерным признакам. Диагноз вульгарного псориаза устанавливался с учетом клинической картины, подтверждался гистологическим методом у 29 (20,3%) больных, 17 (58,6%) были ВИЧ-инфицированными, а 12 (41,4%) без ВИЧ-инфекции, биопсия у каждого больного производилась из зоны воспаления и здоровой кожи, в полученном материале подсчитывали количество CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов иммуногистохимическим методом. Для оценки тяжести течения псориаза использовался индекс тяжести поражения псориазом, учитывающий площадь поражения поверхности тела, интенсивность эритемы, инфильтрацию и шелушение кожи. Выполнялись общеклинические исследования, подтверждалось/отрицалось наличие ВИЧ-инфекции, оценивался иммунный статус, определялась клиническая стадия течения ВИЧ-инфекции.

Результаты и обсуждение. У ВИЧ-инфицированных больных реже фиксировались легкие формы и чаще отмечалось умеренно тяжелое и тяжелое течение псориаза относительно ВИЧ-негативных больных. Количество CD8+ Т-лимфоцитов в псориатической бляшке у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивалось по мере нарастания иммуносупрессии и клинической стадии ВИЧ-инфекции, у ВИЧ-негативных больных данных изменений не отмечалось.

Заключение. У ВИЧ-инфицированных больных вульгарный псориаз чаще протекает в среднетяжелой (39,2%) и тяжелой форме (22,8%). В псориатической бляшке у ВИЧ-инфицированных больных преобладает количество CD8+ Т-лимфоцитов над количеством CD4+ Т-лимфоцитов, в то время как у ВИЧ-негативных больных наблюдается обратная картина.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, ВИЧ-инфекция, CD4+ Т-лимфоциты, CD8+ Т-лимфоциты, иммуногистохимический метод

Для цитирования: Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Свечникова Е.В., Сундуков А.В. Клинико-иммунологические особенности вульгарного псориаза у ВИЧ-инфицированных больных. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):94–101. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-94-101>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and immunological features of psoriasis vulgaris in HIV-infected patients

Evgenii Yu. Evdokimov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2694-8900>, evdokimovevg@yandex.ru

Zhanna B. Ponezheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>, doktorim@mail.ru

Elena V. Svechnikova², <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Aleksandr V. Sundukov³, <https://orcid.org/0000-0002-3798-7780>, sunducov1961@mail.ru

¹ Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

² Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. Psoriasis is an inflammatory dermatosis, which has characteristic clinical features and is closely associated with immunological changes in the skin. HIV-infected patients suffering from psoriasis have immunological features associated with the effect of HIV virus on CD4+T-lymphocytes.

Aim. To identify clinical features of psoriasis in HIV-infected patients depending on the stage of HIV infection and immune status.

Materials and methods. An open prospective study (2014–2018) included 143 patients with psoriasis vulgaris, of which 79 (55.2%) were infected with HIV and 64 (44.8%) were not infected with HIV. The groups were comparable in terms of age and gender. The diagnosis of psoriasis vulgaris was established with due account for its clinical presentation and histologically confirmed in 29 (20.3%) patients, of which 17 (58.6%) were infected with HIV and 12 (41.4%) were not infected with HIV. In a biopsy, tissue samples were taken from the areas of inflammatory and healthy skin in each patient. Numbers of CD4+ and CD8+T-lymphocytes in the biopsy samples obtained were calculated using immunohistochemical staining of biopsy. The severity of psoriasis progress was assessed using the psoriasis lesions severity index, taking into account the body surface area covered by lesions, the intensity of erythema, infiltration and sloughing of skin. In the course of the study, the patients had general clinical examinations performed, their HIV infection confirmed or denied, their immune status assessed, and their clinical stage of HIV infection determined.

Results and discussion. Mild psoriasis was less often identified, and moderately severe and severe psoriasis was more often observed in HIV-infected patients as compared to HIV-negative patients. The psoriatic plaque CD8+T-lymphocyte counts in HIV-infected patients grew with increasing immunosuppression and clinical stage of HIV infection; these changes were not observed in HIV-negative patients.

Conclusion. HIV-infected patients often have moderately severe (39.2%) and severe (22.8%) psoriasis vulgaris. The psoriatic plaque CD8+T-lymphocyte counts in HIV-infected patients predominate over the CD4+T-lymphocyte counts, while the HIV-negative patients show the opposite test results.

Keywords: psoriasis vulgaris, HIV infection, CD4+T-lymphocytes, CD8+T-lymphocytes, immunohistochemical method

For citation: Evdokimov E.Yu., Ponezheva Zh.B., Svechnikova E.V., Sundukov A.V. Clinical and immunological features of psoriasis vulgaris in HIV-infected patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-94-101>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вульгарный псориаз (ВП) – хроническое заболевание кожи и опорно-двигательного аппарата человека, связанное с полигенной предрасположенностью больного к воздействию провоцирующих факторов окружающей среды, которое встречается от 0,1 до 3% в популяции [1].

Диагноз ВП устанавливается на основании характерных классических признаков: поражения кожи разгибательных поверхностей, четкости и симметричности границ очагов воспаления, наличия псориатической триады: серебристых чешуек, терминальной пленки и симптома Ауспица (появление «кровавой росы») при граттаже. В сомнительных случаях выполняется гистологическое исследование для подтверждения/исключения псориаза [1].

Гистологически псориаз характеризуется гиперпаракератозом, скоплением нейтрофильных гранулоцитов (пустулы Когоя, микроабсцессы Мунро), однообразным акантозом и удлинением межсосочковых клиньев эпидермиса (псориазоформный акантоз), расширением капилляров с удлинением сосочков дермы (папилломатоз), гиперплазией эпидермиса, лейкоцитарной инфильтрацией [2, 3]. В последних исследованиях псориаз относят к воспалительным заболеваниям, вызванным реактивностью Т-лимфоцитов с нарушением регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа [4, 5].

Для клинической оценки тяжести течения псориаза у больных используется более десяти различных способов и индексов оценки, наиболее распространенный из них – индекс площади и тяжести псориатических поражений (PASI) [6, 7].

По мнению F. Casciano et al., псориаз является иммуноопосредованным заболеванием с ведущим аутоим-

мунным механизмом, продром и рецидивирование заболевания предполагают взаимодействие дендритных клеток кожи и Т-лимфоцитов (CD4+ Т-лимфоцитов (Th1/Th17), CD8+ Т-лимфоцитов) с кератиноцитами. Решающей в этом взаимодействии является патологическая выработка цитокинов: фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина (IL) 23, IL-17A [8]. По мнению I. Gallais Sérézal et al., одну из главных ролей в этом играют цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты (ЦТЛ) [9–11]: это связано с их ролью в распознавании эпидермальных аутоантигенов и последующей индукцией IL-22, запускающей пролиферацию кератиноцитов. В псориатических бляшках ЦТЛ накапливаются в коже в виде клеток памяти – TRM (Tissue-resident memory T cells) с профилем цитокинов интерферона-γ (IFNγ) IL-17A и представляют по своей сути аутоиммунное ядро псориаза [8, 12]. Помимо этого, предположение о значении ЦТЛ в развитии псориаза было подтверждено в эксперименте: при использовании таргетных препаратов для CD8+ Т-лимфоцитов наблюдался быстрый регресс псориаза у мышей, чего не отмечалось при таргетинге CD4+ Т-лимфоцитов [13].

В периферической крови здоровых людей количество CD3+ Т-лимфоцитов в норме составляет около 70% от всего количества Т-клеток, из которых 70% – это Т-хелперы и 30% – ЦТЛ [14]. У ВИЧ-инфицированных больных за счет воздействия вируса при отсутствии терапии происходит существенный перекоп соотношения CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов [15].

Важным звеном в привлечении ЦТЛ в очаг воспаления может служить их миграция через сосудистую стенку. Существенное влияние на этот процесс оказывают антигены вируса ВИЧ-инфекции.

Одними из регуляторов привлечения множественных специфичных Т-хелперов / клеток ЦТЛ из кровотока через капиллярную стенку к очагу воспаления являются индуцированные IFN γ хемокины – CXCL9, CXCL10, CXCL11, рецепторы к которым являются входными маркерами прогрессирования ВИЧ-1 [16].

Экспрессированный CXCL9 в миграции CD4+ Т-лимфоцитов является более важным, чем хемокины CXCL10, CXCL11, также с ним связывают экспрессию генов ВИЧ [17]. X. Yin et al. выявили существенное повышение хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11 у ВИЧ-инфицированных больных при прогрессировании заболевания [18]. Исследование роли регуляторных Т-лимфоцитов (T_{рег}) в координации врожденного и приобретенного иммунитета с помощью различных способов подавления иммунного ответа у обезьян, инфицированных вирусом иммунодефицита, позволило установить, что повышение экспрессии CXCL9, CXCL10, CXCL11 приводит к снижению количества клеток T_{рег} в очаге [19].

Таким образом, вопросы, связанные с клиническими данными течения псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов, его распространенностью, иммунологическими особенностями, представлены в источниках не полностью, в связи с чем весьма актуальным является дальнейшее изучение клинико-иммунологических особенностей псориаза у ВИЧ-инфицированных больных [20–22].

Цель исследования – выявить особенности течения псориаза у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и иммунного статуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом проспективном исследовании с 2014 по 2018 г. под наблюдением находились 143 больных ВП, среди которых с ВИЧ-инфекцией было 79 (55,2%) человек, без ВИЧ-инфекции – 64 (44,8%). Средний возраст больных составил 29,7 лет (min – 21 год, max – 45 лет). Средняя продолжительность заболевания составила 7,4 года (min – 1,5 года, max – 17 лет). Мужчин в группе с подтвержденной ВИЧ-инфекцией было 48 (60,8%), женщин – 31 (39,2%), без ВИЧ-инфекции мужчин было 39 (60,9%), женщин – 25 (39,1%). Больные с ВИЧ-инфекцией наблюдались на базе инфекционной клинической больницы №2 (Москва). ВИЧ-негативные пациенты наблюдались на базе филиала «Мединцентр» Главного управления по обслуживанию дипломатического корпуса при Министерстве иностранных дел России (Москва).

Для всех больных использовали стандартные клинические лабораторные методы: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, флюорография органов грудной клетки.

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждали реакцией ИФА с набором реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Определение клинической стадии ВИЧ-инфекции производилось согласно «Национальным рекомендациям по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол)» (2016).

Минимальную панель иммунного статуса (субпопуляции CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов, ИРП) определяли методом проточной цитометрии на приборе FACS Calibur (Becton Dickinson, США).

Гистологические и иммуногистохимические исследования выполнялись на базе патоморфологической лаборатории Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина.

Гистологическое исследование кожи выполнено у 29 больных. В группе ВИЧ-инфицированных больных было 17 (21,5%) чел., из них мужчин – 10 (58,8%), женщин – 7 (41,2%), исследование выполнялось до назначения им антиретровирусной терапии. В группе сравнения аналогичное гистологическое исследование было выполнено у 12 (18,8%) больных, из них мужчин – 7 (58,3%), женщин – 5 (41,7%).

Биопсию кожи выполняли из сформировавшегося участка воспаления псориатической бляшки до начала использования местных лечебных средств. Выбранный участок кожи обрабатывался 70%-м раствором спирта, проводилась внутривенная анестезия с применением 2%-го раствора лидокаина (1 мл). Забор материала осуществлялся с помощью скальпелей Dermo Punch 5 мм, рана закрывалась стерильной повязкой. Образцы ткани кожи фиксировали стандартно в 4%-м нейтральном параформальдегиде и далее обрабатывали по общепринятой методике с получением парафиновых блоков.

Из полученных блоков изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм, наносили на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали методом световой микроскопии на микроскопе Nikon Eclipse E-400 с видеосистемой на основе камеры Wattec 221S (Япония) при увеличении x200 и x400 [23].

В дальнейшем из полученных блоков было выполнено иммуногистохимическое исследование содержания CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в псориатической бляшке.

Для подсчета количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в коже применялся иммуногистохимический метод с моноклональными антителами к маркерам CD4 и CD8. Иммуногистохимическое исследование выполнялось на депарафинизированных срезах кожных биоптатов с помощью биотин-стрептавидинового иммунопероксидазного метода с моноклональными антителами к маркерам CD4 в разведении 2 : 70, согласно рекомендации фирмы-изготовителя (mouse anti-human CD4, клон 4B12, Dako, Дания) и CD8 в разведении 1 : 100, согласно рекомендации фирмы-изготовителя (mouse anti-human CD8, клон C8/144B, Dako, Дания).

Оценку лимфоцитарной инфильтрации проводили путем подсчета количества положительно окрашенных лимфоцитов в дерме и эпидермисе на гистологических стеклах не менее чем в 10 полях зрения при увеличении в 200 раз в областях с наиболее интенсивным окрашиванием клеток [24].

Для определения тяжести течения псориаза использовалась оценка в баллах на основании индекса PASI, предложенного в 1978 г. T. Fredriksson и U. Pettersson, с помо-

стью которого выделяли три степени тяжести заболевания: легкую, среднюю и тяжелую [6, 7]. Индекс представляет собой сумму произведений, полученных с учетом интенсивности поражений кожи: эритема, инфильтрация и шелушение в баллах от 0 (нет симптома) до 4 (максимальное проявление симптома) на площадь поражения в каждой из анатомических зон (голова – 10%, верхние конечности – 20%, туловище – 30%, нижние конечности – 40%). Интерпретация индекса PASI: диапазон от 0 (заболевание отсутствует) до 72 баллов (максимально тяжелое течение заболевания), при этом степень тяжести ВП определяется:

- как легкая степень при менее 8 баллов;
- средняя степень – 8–12 баллов;
- тяжелая степень – более 12.

Подробнее см. *табл. 1*.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Professional Plus 2010 STATISTICA 12.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение ВИЧ-инфицированных больных ВП в зависимости от тяжести течения псориаза, клинической стадии ВИЧ-инфекции и количества CD4+ Т-лимфоцитов отображено в *табл. 2*.

Преобладание ВИЧ-инфицированных больных на стадиях 4А – 4В связано с особенностями распределения потоков больных для амбулаторного и стационарного обследования и лечения по поводу ВИЧ-инфекции, при этом в зависимости от количества CD4+ Т-лимфоцитов преобладали больные с выраженной иммуносупрессией.

● **Таблица 1.** Балльная система PASI: оценка степени тяжести клинических изменений при псориазе

● **Table 1.** PASI scoring system: assessment of the severity of clinical changes in psoriasis

Показатель	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
Эритема, инфильтрация, шелушение	нет	Легкая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень	Крайне тяжелая степень	–	–
Площадь поражения, %	0	< 10	10–29	30–49	50–69	70–89	90–100

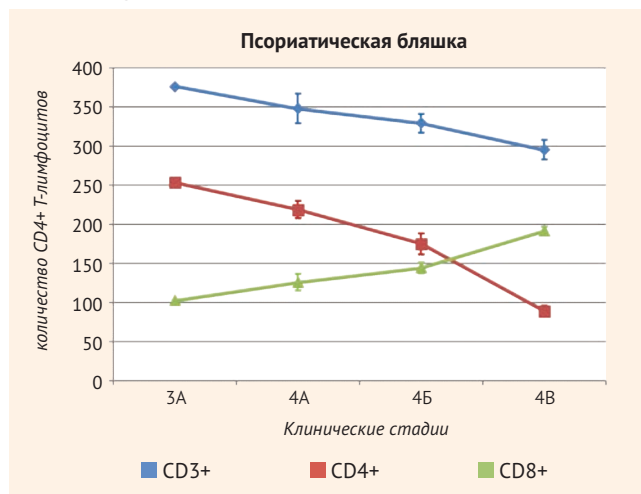
● **Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от тяжести течения вульгарного псориаза и клинической стадии ВИЧ-инфекции, количества CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови

● **Table 2.** Distribution of patients depending on the severity of psoriasis vulgaris and the clinical stage of HIV infection, peripheral blood CD4+T-lymphocyte counts

№ п/п	Группы больных	Степень тяжести вульгарного псориаза (индекс PASI)		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
ВИЧ-негативные больные				
1	ВИЧ-негативные больные (n = 64)	39 (60,9%)	17 (26,5%)	8 (12,5%)
ВИЧ-инфицированные больные в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции				
1	Стадия первичных проявлений (n = 1)	1 (1,3%)	0	0
2	Субклиническая стадия (n = 3)	2 (2,5%)	1 (1,3%)	0
3	Стадия 4А (n = 23)	8 (10,1%)	10 (12,7%)	5 (6,3%)
4	Стадия 4Б (n = 27)	10 (12,7%)	9 (11,4%)	6 (7,6%)
5	Стадия 4В (n = 27)	9 (11,4%)	11 (13,9%)	7 (8,9%)
6	Всего – 79	30 (37,9%)	31 (39,2%)	18 (22,8%)
ВИЧ-инфицированные больные в зависимости от количества CD4+ Т-лимфоцитов				
1	500 и > кл/мл (n = 4)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	0
2	350–499 кл/мл (n = 14)	8 (10,1%)	5 (6,3%)	1 (1,3%)
3	200–349 кл/мл (n = 22)	9 (11,4%)	8 (10,1%)	5 (6,3%)
4	50–199 кл/мл (n = 18)	4 (5,1%)	9 (11,4%)	5 (6,3%)
5	< 50 кл/мл (n = 21)	5 (6,3%)	9 (11,4%)	7 (8,9%)
6	Всего – 79	30 (37,9%)	31 (39,2%)	18 (22,8%)

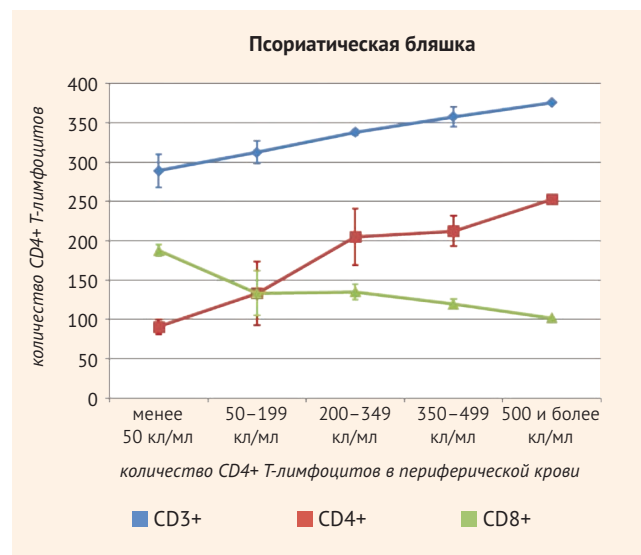
● **Рисунок 1.** Количество CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в псориатической бляшке у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от клинической стадии

● **Figure 1.** Psoriatic plaque CD3+, CD4+ and CD8+ T-lymphocyte counts in HIV-infected patients depending on the clinical stage



● **Рисунок 2.** Соотношение количества CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в псориатической бляшке у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от количества CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови

● **Figure 2.** The ratio of psoriatic plaque CD3+, CD4+ and CD8+ T-lymphocyte counts in HIV-infected patients depending on peripheral blood CD4+ T-lymphocyte counts



Таким образом, у ВИЧ-позитивных больных отмечалось более тяжелое течение псориаза, чаще встречались среднетяжелые и тяжелые формы (39,2 и 22,8%) относительно ВИЧ-негативных больных (26,5 и 12,5%).

Результаты иммуногистохимического исследования содержания CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в псориатической бляшке с учетом клинической стадии ВИЧ-инфекции представлены на рис. 1. Снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов и нарастание CD8+ Т-лимфоцитов в псориатической бляшке у больных 4-й клинической стадии ВИЧ-инфекции относительно больных 1-й клинической стадии

были наиболее выраженными; $p \leq 0,05$ (95%-й доверительный интервал).

Таким образом, по мере нарастания тяжести течения ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных отмечается достоверное увеличение количества CD8+ Т-лимфоцитов в псориатической бляшке относительно количества CD4+ Т-лимфоцитов. В группе больных без ВИЧ-инфекции подобных изменений не наблюдалось.

Исследование зависимости количества ЦТЛ и Т-хелперов в коже в зависимости от состояния иммунного статуса отображено на рис. 2.

На рис. 2 так же, как и на предыдущем, отмечается нарастание количества CD8+ Т-лимфоцитов в коже у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от состояния иммунного статуса. По мере уменьшения количества CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови отмечались кратное повышение количества ЦТЛ и уменьшение Т-хелперов в псориатической бляшке.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Под нашим наблюдением находился больной З., 39 лет, поступивший для стационарного обследования и лечения в отделение ВИЧ-инфекции инфекционной клинической больницы №2 (Москва).

Основной диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4А; орофарингеальный кандидоз.

Сопутствующий диагноз: распространенный ВП, прогрессирующая стадия, зимняя форма, тип II; хронический полисинусит.

ВИЧ-инфекция выявлена в декабре 2014 г.

Псориазом больной страдает с февраля 2012 г., наследственный анамнез не отягощен, причиной развития заболевания считает перенесенный стресс, связанный с бытовыми проблемами. Изначально псориаз протекал с поражением кожи волосистой части головы и областей локтевых и коленных суставов. Последнее обострение псориаза наступило за несколько месяцев до госпитализации, причину связывает с ухудшением течения ВИЧ-инфекции – появление кандидозного поражения ротовой полости на фоне отсутствия АРТ-терапии. В связи с резким ухудшением кожного статуса после госпитализации больному проведено гистологическое исследование кожных биоптатов из псориатических бляшек и здоровой кожи.

Локальный статус: кожные изменения локализованы по задней поверхности кожи плеч, локтевых сгибов, на туловище, ягодицах, бедрах, передних и боковых поверхностях голени. Высыпания представлены гиперемизированными пятнами и бляшками различного размера, покрыты стеариновыми чешуйками мелко-среднего размера, псориатическая триада нечетко положительная (отсутствует терминальная пленка). PASI – 64.

Из субъективных жалоб: постоянный умеренно выраженный кожный зуд.

Лабораторное обследование: общий анализ крови: гемоглобин – 78 г/л; эритроциты $3,26 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $5,9 \times 10^9/л$; нейтрофилы $2,2 \times 10^9/л$; лимфоциты $2,18 \times 10^9/л$;

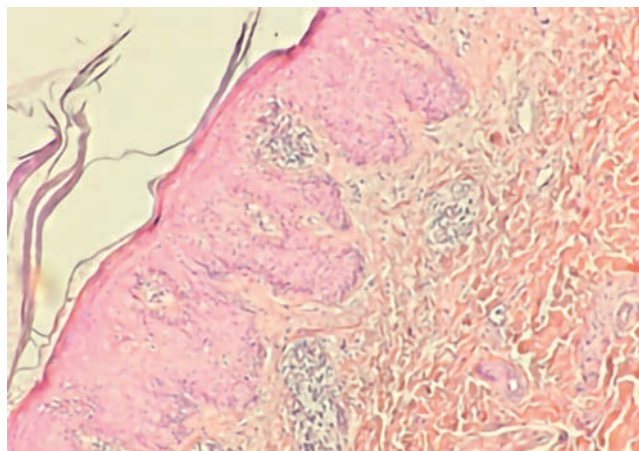
● **Рисунок 3.** Распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, зимняя форма, тип II у пациента З.

● **Figure 3.** Type II generalized psoriasis vulgaris, progressive stage, winter, in patient Z.



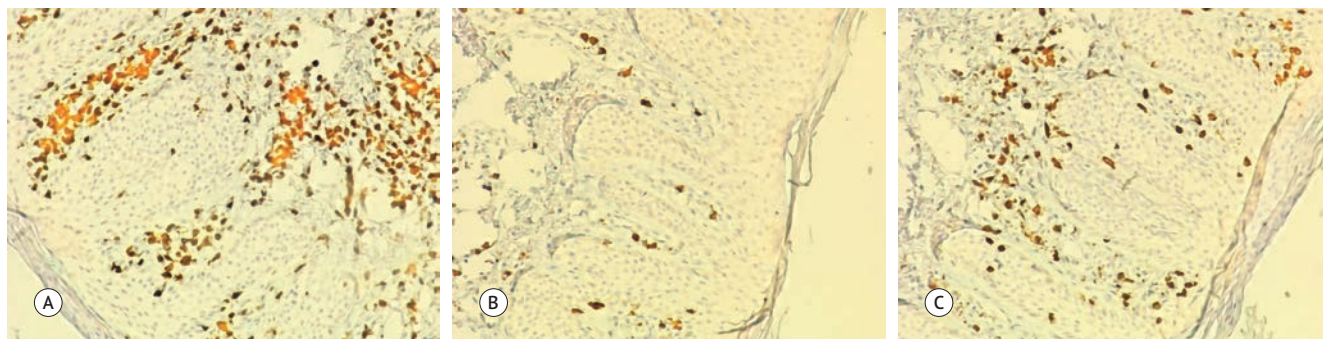
● **Рисунок 4.** Гистологическая картина кожи пациента З., подтверждающая наличие ВП. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение x100

● **Figure 4.** Histological view of patient Z's skin, confirming the presence of PV. Hematoxylin and Eosin stain (x100 magnification) section



● **Рисунок 5.** Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи пациента З.

● **Figure 5.** Immunohistochemical analysis of a patient Z's skin biopsy



A – CD3+ Т-лимфоциты в псориазической бляшке (клетки окрашены в коричневый цвет), x200
B, C – CD4+ Т-лимфоциты (< 10%) и CD8+ лимфоциты (> 35%) в зоне воспаления от общего количества CD3+ Т-лимфоцитов

моноциты $1,38 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы $0,11 \times 10^9/\text{л}$; базофилы $0,02 \times 10^9/\text{л}$.

Иммунный статус: Т-хелперы (CD45/CD3+/CD4+) – 221 кл/мкл. Т-цитотоксические (CD45/CD3+/CD8+) – 675 кл/мкл; индекс CD4/CD8 – 0,33.

Общий анализ мочи: удельный вес 1021, лейкоциты до 20 в п/зр, белок и глюкоза отрицательные. Кал на скрытую кровь: отрицательный.

Биохимическое исследование крови: белок общий 44,2 г/л, альбумин 39,6 г/л, триглицериды 3,19 ммоль/л, холестерин общий 5,3 г/л, глюкоза 4,64 ммоль/л, амилаза 75 ЕД/л, креатинин 116 мкмоль/л, общий билирубин 25,6 мкмоль/л, АСТ 97 ЕД/л, АЛТ 140 ЕД/л, щелочная фосфатаза 85 ЕД/л. Анализ крови HBs-Ag и anti-HCV – отрицательные.

Проведена диагностическая биопсия кожи задней поверхности правой плечевой области (рис. 4).

В представленном биоптате отмечается выраженная лимфоидная инфильтрация эпидермиса и дермы, акантоз с удлинением и расширением книзу эпидермальных выростов и истончением надсосочкового слоя эпидермиса, гипер- и паракератоз.

Гистологическое заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных соответствует ВП.

При иммуногистохимическом исследовании биоптата кожи при определении количества CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов получены результаты, приведенные на рис. 5.

Таким образом, скопления лимфоцитов на рис. 5B, 5C в псориазической бляшке указывают на существенное преобладание в очаге псориаза CD8+ Т-лимфоцитов над количеством CD4+ Т-лимфоцитов.

ВЫВОДЫ

1. У ВИЧ-инфицированных больных значительно реже, чем у ВИЧ-негативных, отмечается легкое течение ВП.

2. В зоне воспаления кожи у ВИЧ-инфицированных больных при нарастании стадии и иммуносупрессии преобладает количество CD8+ Т-лимфоцитов над количеством CD4+ Т-лимфоцитов, в то время как у ВИЧ-негативных больных такой связи не отмечается.



Поступила / Received 25.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2021
Принята в печать / Accepted 10.12.2021

1. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж., Вольф К. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. 2-е изд. М.: Издательство Панфилова; 2015. Т. I, 1143 с.
2. Boehncke W.H., Brembilla N.C. Unmet Needs in the Field of Psoriasis: Pathogenesis and Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):295–311. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8634-3>.
3. Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983–994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7).
4. Mitsui H., Suárez-Fariñas M., Belkin D.A., Levenkova N., Fuentes-Duculan J., Coats I. et al. Combined use of laser capture microdissection and cDNA microarray analysis identifies locally expressed disease-related genes in focal regions of psoriasis vulgaris skin lesions. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1615–1626. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.33>.
5. Bosè F., Petti L., Diani M., Moscheni C., Molteni S., Altomare A. et al. Inhibition of CCR7/CCL19 axis in lesional skin is a critical event for clinical remission induced by TNF blockade in patients with psoriasis. *Am J Pathol*. 2013;183(2):413–421. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.021>.
6. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238–244. <https://doi.org/10.1159/000250839>.
7. Адашкевич В.П. *Диагностические индексы в дерматологии*. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 352 с.
8. Casciano F., Pigatto P.D., Secchiero P., Gambari R., Reali E. T Cell Hierarchy in the Pathogenesis of Psoriasis and Associated Cardiovascular Comorbidities. *Front Immunol*. 2018;9:1390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01390>.
9. Gallais Sérézal I., Classon C., Cheuk S., Barrientos-Somarribas M., Wadman E., Martini E. et al. Resident T Cells in Resolved Psoriasis Steer Tissue Responses that Stratify Clinical Outcome. *J Invest Dermatol*. 2018;138(8):1754–1763. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.030>.
10. Cheuk S., Schlums H., Gallais Sérézal I., Martini E., Chiang S.C., Marquardt N. et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8⁺ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin. *Immunity*. 2017;46(2):287–300. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.01.009>.
11. Matos T.R., O'Malley J.T., Lowry E.L., Hamm D., Kirsch I.R., Robins H.S. et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing αβ T cell clones. *J Clin Invest*. 2017;127(11):4031–4041. <https://doi.org/10.1172/JCI93396>.
12. Conrad C., Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):102–113. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8668-1>.
13. Di Meglio P., Villanova F., Navarini A.A., Mylonas A., Tosi I., Nestle F.O., Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):274–276.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.046>.
14. Dickel H., Bruckner T., Höxtermann S., Dickel B., Trinder E., Altmeyer P. Fumaric acid ester-induced T-cell lymphopenia in the real-life treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):893–905. <https://doi.org/10.1111/jdv.15448>.
15. Rodríguez J.O., Prieto S.E., Correa C., Pérez C.E., Mora J.T., Bravo J. et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Med Phys*. 2013;13(1):3. <https://doi.org/10.1186/1756-6649-13-3>.
16. Reinhart T.A., Qin S., Sui Y. Multiple roles for chemokines in the pathogenesis of SIV infection. *Curr HIV Res*. 2009;7(1):73–82. <https://doi.org/10.2174/157016209787048537>.
17. Zhang M., Deng X., Guan X., Geng L., Fu M., Zhang B. et al. Herpes Simplex Virus Type 2 Infection-Induced Expression of CXCR3 Ligands Promotes CD4⁺ T Cell Migration and Is Regulated by the Viral Immediate-Early Protein ICP4. *Front Immunol*. 2018;9:2932. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02932>.
18. Yin X., Wang Z., Wu T., Ma M., Zhang Z., Chu Z. et al. The combination of CXCL9, CXCL10 and CXCL11 levels during primary HIV infection predicts HIV disease progression. *J Transl Med*. 2019;17(1):417. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02172-3>.
19. Wang Z., Shang H., Jiang Y. Chemokines and Chemokine Receptors: Accomplices for Human Immunodeficiency Virus Infection and Latency. *Front Immunol*. 2017;8:1274. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01274>.
20. Nititham J., Gupta R., Zeng X., Hartogensis W., Nixon D.F., Deeks S.G. et al. Psoriasis risk SNPs and their association with HIV-1 control. *Hum Immunol*. 2017;78(2):179–184. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.10.018>.
21. Casciano F., Pigatto P.D., Secchiero P., Gambari R., Reali E. T Cell Hierarchy in the Pathogenesis of Psoriasis and Associated Cardiovascular Comorbidities. *Front Immunol*. 2018;9:1390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01390>.
22. Anand A.R., Rachel G., Parthasarathy D. HIV Proteins and Endothelial Dysfunction: Implications in Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:185. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00185>.
23. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев М.А., Благоданов М.Л., Гошкоев В.В., Чурилов А.А. Патологические изменения в печени при острых отравлениях клозапином и его сочетанием с этанолом (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019;15(2):27–35. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-27-35>.
24. Compton L.A., Murphy G.F., Lian C.G. Diagnostic Immunohistochemistry in Cutaneous Neoplasia: An Update. *Dermatopathology (Basel)*. 2015;2(1):15–42. <https://doi.org/10.1159/000377698>.

References

1. Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilcrest B.A., Paller E.S., Leffell D.J., Wolf K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 2nd ed. Moscow: Izdatelstvo Panfilova; 2015. Vol. I, 1143 p. (In Russ.).
2. Boehncke W.H., Brembilla N.C. Unmet Needs in the Field of Psoriasis: Pathogenesis and Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):295–311. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8634-3>.
3. Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983–994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7).
4. Mitsui H., Suárez-Fariñas M., Belkin D.A., Levenkova N., Fuentes-Duculan J., Coats I. et al. Combined use of laser capture microdissection and cDNA microarray analysis identifies locally expressed disease-related genes in focal regions of psoriasis vulgaris skin lesions. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1615–1626. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.33>.
5. Bosè F., Petti L., Diani M., Moscheni C., Molteni S., Altomare A. et al. Inhibition of CCR7/CCL19 axis in lesional skin is a critical event for clinical remission induced by TNF blockade in patients with psoriasis. *Am J Pathol*. 2013;183(2):413–421. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.021>.
6. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238–244. <https://doi.org/10.1159/000250839>.
7. Adaskevich V.P. *Diagnostic indices in dermatology*. Moscow: Izdatelstvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. 352 p. (In Russ.).
8. Casciano F., Pigatto P.D., Secchiero P., Gambari R., Reali E. T Cell Hierarchy in the Pathogenesis of Psoriasis and Associated Cardiovascular Comorbidities. *Front Immunol*. 2018;9:1390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01390>.
9. Gallais Sérézal I., Classon C., Cheuk S., Barrientos-Somarribas M., Wadman E., Martini E. et al. Resident T Cells in Resolved Psoriasis Steer Tissue Responses that Stratify Clinical Outcome. *J Invest Dermatol*. 2018;138(8):1754–1763. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.030>.
10. Cheuk S., Schlums H., Gallais Sérézal I., Martini E., Chiang S.C., Marquardt N. et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8⁺ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin. *Immunity*. 2017;46(2):287–300. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.01.009>.
11. Matos T.R., O'Malley J.T., Lowry E.L., Hamm D., Kirsch I.R., Robins H.S. et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing αβ T cell clones. *J Clin Invest*. 2017;127(11):4031–4041. <https://doi.org/10.1172/JCI93396>.
12. Conrad C., Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):102–113. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8668-1>.
13. Di Meglio P., Villanova F., Navarini A.A., Mylonas A., Tosi I., Nestle F.O., Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):274–276.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.046>.
14. Dickel H., Bruckner T., Höxtermann S., Dickel B., Trinder E., Altmeyer P. Fumaric acid ester-induced T-cell lymphopenia in the real-life treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):893–905. <https://doi.org/10.1111/jdv.15448>.
15. Rodríguez J.O., Prieto S.E., Correa C., Pérez C.E., Mora J.T., Bravo J. et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Med Phys*. 2013;13(1):3. <https://doi.org/10.1186/1756-6649-13-3>.
16. Reinhart T.A., Qin S., Sui Y. Multiple roles for chemokines in the pathogenesis of SIV infection. *Curr HIV Res*. 2009;7(1):73–82. <https://doi.org/10.2174/157016209787048537>.
17. Zhang M., Deng X., Guan X., Geng L., Fu M., Zhang B. et al. Herpes Simplex Virus Type 2 Infection-Induced Expression of CXCR3 Ligands Promotes CD4⁺ T Cell Migration and Is Regulated by the Viral Immediate-Early Protein ICP4. *Front Immunol*. 2018;9:2932. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02932>.

18. Yin X., Wang Z., Wu T., Ma M., Zhang Z., Chu Z. et al. The combination of CXCL9, CXCL10 and CXCL11 levels during primary HIV infection predicts HIV disease progression. *J Transl Med.* 2019;17(1):417. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02172-3>.
19. Wang Z., Shang H., Jiang Y. Chemokines and Chemokine Receptors: Accomplices for Human Immunodeficiency Virus Infection and Latency. *Front Immunol.* 2017;8:1274. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01274>.
20. Nititham J., Gupta R., Zeng X., Hartogensis W., Nixon D.F., Deeks S.G. et al. Psoriasis risk SNPs and their association with HIV-1 control. *Hum Immunol.* 2017;78(2):179–184. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.10.018>.
21. Casciano F., Pigatto P.D., Secchiero P., Gambari R., Reali E. T Cell Hierarchy in the Pathogenesis of Psoriasis and Associated Cardiovascular Comorbidities. *Front Immunol.* 2018;9:1390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01390>.
22. Anand A.R., Rachel G., Parthasarathy D. HIV Proteins and Endothelial Dysfunction: Implications in Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:185. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00185>.
23. Romanova O.L., Sudukov D.V., Golubev M.A., Blagonravov M.L., Goshkoev V.V., Churilov A.A. Pathologic Changes in the Liver During Acute Exposure to Clozapine and Its Combination with Ethanol (Experimental Study). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2019;15(2):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-27-35>.
24. Compton L.A., Murphy G.F., Lian C.G. Diagnostic Immunohistochemistry in Cutaneous Neoplasia: An Update. *Dermatopathology (Basel).* 2015;2(1):15–42. <https://doi.org/10.1159/000377698>.

Информация об авторах:

Евдокимов Евгений Юрьевич, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента РФ; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; evdokimovevg@yandex.ru

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; doktorim@mail.ru

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента РФ; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; elene-elene@bk.ru

Сундуков Александр Вадимович, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; sunducov1961@mail.ru

Information about the authors:

Evgenii Yu. Evdokimov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Clinical Department, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Dermatovenereologist of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; evdokimovevg@yandex.ru

Zhanna B. Ponezheva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; elene-elene@bk.ru

Aleksandr V. Sundukov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; sunducov1961@mail.ru

Роль золедроновой кислоты в лечении остеопороза и профилактике переломов

А.В. Кривова✉, <https://orcid.org/0000-0002-9722-1285>, krivova267@gmail.com

В.П. Захаров, <https://orcid.org/0000-0002-9345-0291>

А.Н. Шаров, <https://orcid.org/0000-0003-3369-9519>

Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

Введение. Одной из причин первичной инвалидности и высокой летальности среди больных остеопорозом являются переломы, возникшие при минимальной травме, как правило, в результате падения с высоты собственного роста. Конечным звеном в цепи профилактических мероприятий по снижению частоты остеопороза и переломов на его фоне является внедрение в практическую деятельность ортопеда-травматолога фармакологической коррекции дефицита костной ткани. В настоящее время существует ряд препаратов, способных изменить нарушенный метаболизм. Например, использование препарата золедроновой кислоты достоверно снижает риск переломов.

Цель: изучить влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность кости у больных остеопорозом, осложненным переломом проксимального отдела бедра.

Материалы и методы. В проведенном когортном проспективном исследовании 14 пациенток получали золедроновую кислоту в течение 2 лет.

Результаты. При сравнении минеральной плотности костной ткани (МПК) L2-L4 (поясничного отдела) выявлено, что спустя год от начала лечения ее увеличение относительно базового значения составило 4,6%, что было статистически незначимо ($0,86 \pm 0,078$ г/см² против $0,90 \pm 0,08$ г/см², $p > 0,05$). После 2 лет лечения МПК данного сегмента увеличилась относительно базовых значений на 12% и различия стали статистически значимыми ($0,86 \pm 0,078$ г/см² против $0,97 \pm 0,076$ г/см², $p < 0,05$). Прирост МПК за 2-й год лечения на 6% статистически значимо отличался от прироста за 1-й год лечения ($0,90 \pm 0,08$ г/см² против $0,97 \pm 0,076$ г/см², $p < 0,05$).

Сравнительный анализ базовых величин МПК шейки бедра спустя 1-й и 2-й годы лечения не выявил достоверных различий: $0,7075 \pm 0,046$ г/см² против $0,7079 \pm 0,034$ г/см² и $0,70751 \pm 0,046$ г/см² против $0,6630 \pm 0,97$ г/см², $p > 0,05$. Ни в одном случае за 2 года не отмечены новые переломы тел позвонков, только у одной пациентки наблюдался перелом лучевой кости в дистальной трети. Спустя 2 года лечения качество жизни пациенток достоверно улучшилось по шкале «привычная повседневная деятельность» ($p = 0,007$), снизились показатели по шкале «тревога» и «депрессия» ($p > 0,05$).

Обсуждение. В исследовании было получено подтверждение, что даже при наличии выраженной потери костной массы фармакологическая коррекция нарушенного ремоделирования снижает риск новых переломов и улучшает качество жизни.

Выводы. Фармакотерапия золедроновой кислотой в лечении остеопороза и профилактики переломов подтвердила свою эффективность.

Ключевые слова: остеопороз, золедроновая кислота, лечение, профилактика, низкотравматические переломы

Для цитирования: Кривова А.В., Захаров В.П., Шаров А.Н. Роль золедроновой кислоты в лечении остеопороза и профилактике переломов. *Медицинский совет*. 2021;(21-2):102–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-102-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of zoledronic acid in treatment of osteoporosis and prevention of fractures

Alla V. Krivova✉, <https://orcid.org/0000-0002-9722-1285>, krivova267@gmail.com

Valeryi P. Zakharov, <https://orcid.org/0000-0002-9345-0291>

Alexander N. Sharov, <https://orcid.org/0000-0003-3369-9519>

Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Introduction. One of the causes of primary disability and high mortality, among patients with osteoporosis, are fractures that occur with minimal trauma, as a rule, it is a fall from the height of one's own height. The final link in the chain of preventive measures to reduce the frequency of osteoporosis and fractures on its background is the introduction of pharmacological correction of bone deficiency into the practical activity of an orthopedic traumatologist. Currently, there are several drugs that can change the disturbed metabolism. For example, the use of zoledronic acid significantly reduces the risk of fractures.

Aim: to study the effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients with osteoporosis complicated by a fracture of proximal end of the femur.

Materials and methods. In a prospective cohort study, 14 patients received zoledronic acid for 2 years.

Results. When comparing BMD L2-L4, it was revealed that a year after the start of treatment, its increase relative to the baseline value was 4.6%, but was statistically insignificant ($0.86 \pm 0.078 \text{ g/cm}^2$ versus $0.90 \pm 0.08 \text{ g/cm}^2$, $p > 0.05$). After 2 years of treatment, the BMD of this segment increased, relative to the baseline values, by 12% and the differences became statistically significant ($0.86 \pm 0.078 \text{ g/cm}^2$ compared to $0.97 \pm 0.076 \text{ g/cm}^2$, $p < 0.05$). The increase in BMD for the second year of treatment by 6% was statistically significantly different from the increase for the first year of treatment ($0.90 \pm 0.08 \text{ g/cm}^2$ compared to $0.97 \pm 0.076 \text{ g/cm}^2$, $p < 0.05$).

A comparative analysis of the basic units of the IPC hip after 1 and 2 years of treatment did not reveal significant differences: $0.7075 \pm 0.046 \text{ g/cm}^2$ compared to $0.7079 \pm 0.034 \text{ g/cm}^2$ and $0.70751 \pm 0.046 \text{ g/cm}^2$ compared to $0.6630 \pm 0.97 \text{ g/cm}^2$, $p > 0.05$. In any case, for 2 years not marked new vertebral body fractures. Only one patient had a fracture of the radius in the distal third. The quality of life, after 2 years, significantly improved on the scale of "habitual daily activities" ($p = 0.007$), decreased indicators on the scale of "anxiety" and "depression" ($p > 0.05$).

Discussion. The study confirmed that even in the presence of pronounced bone loss, pharmacological correction of impaired remodeling reduces the risk of new fractures and improves the quality of life.

Conclusion. Pharmacotherapy with zoledronic acid, in our study, confirmed its effectiveness in the treatment of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, zoledronic acid, treatment, prevention, low energy fractures

For citation: Krivova A.V., Zakharov V.P., Sharov A.N. Role of zoledronic acid in treatment of osteoporosis and prevention of fractures. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-102-109>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1].

Снижение уровня эстрогена в менопаузу у женщин – главный фактор, предрасполагающий к остеопорозу. У мужчин развитие этой патологии также часто объясняется снижением продукции половых гормонов, например, тестостерона. У обоих полов, впрочем, на развитие болезни оказывает влияние большое количество различных предрасполагающих факторов и существует тесное взаимодействие между наследственными и внешними причинами [2–4].

Известно, что формирование кости происходит в ранние годы жизни; их масса достигает максимума к 18–20 годам. Генетические, гормональные, алиментарные и механические причины могут привести к тому, что пиковая масса костей может быть меньше оптимальной. Риск, присущий этой ситуации, достаточно значителен, т. к. вещество кости, сформировавшееся в ранние годы жизни, расходуется в процессе старения. Низкая пиковая масса кости и среднее или больше среднего значение потери массы кости в течение нескольких лет приводят к развитию остеопороза [5, 6].

Последние годы, т. е. 2 десятилетия XXI в., ознаменованы значительным прогрессом в изучении остеопороза во всем мире [2, 4]. На международном уровне достигнуто согласие относительно определения (дефиниции) этого заболевания, установлена его мультифакторная природа, выявлены основные факторы риска, уточнены патогенетические механизмы, лежащие в основе потери массы костной ткани [7]. Современные инструментальные и лабораторные методы ранней диагностики остеопороза позволяют определять его еще на доклиническом этапе и корректировать эффективность его лечения [2].

Эпидемиологические исследования указывают, что после 50 лет у каждой второй женщины и у каждого пятого мужчины происходит перелом кости [3]. К переломам проксимального отдела бедренной кости относят переломы шейки бедренной кости и ее вертельной области, что соответствует кодам S72.0; S72.1 Международной классификации болезней (МКБ) 10 пересмотра. Эти две локализации переломов встречаются с приблизительно одинаковой частотой [8], но их распределение имеет некоторые особенности. Так, лица с чрезвычайными переломами бедра в среднем на 5 лет старше, чем пациенты с переломами шейки бедра, кроме того, у них чаще отмечаются различные сопутствующие хронические заболевания. Частота переломов бедра широко варьируется между отдельными регионами земного шара, достигая пяти-, десятикратных различий между популяциями [9, 10].

Старение населения¹ оказывает непосредственное влияние на проблемы, с которыми столкнется отечественная травматология и ортопедия в ближайшем будущем [11]. В Российской Федерации в 2008 г. доля лиц старше 50 лет составила 31% всего населения [12]. К 2050 г. в России на фоне снижения общей численности населения доля людей 50 лет и старше увеличится до 56%, а людей 70 лет и старше – до 20%, а значит и увеличится число лиц, страдающих остеопорозом и его осложнением – переломом проксимального отдела бедренной кости [13–15]. Эти результаты демографических исследований необходимо учитывать, т. к. на них базируются программы развития медицины и здравоохранения².

По своим медико-социальным последствиям остеопороз является серьезной проблемой здравоохранения всех стран [12, 16]. В США и Европе пребывание на боль-

¹ Бюллетень «Предположительная численность населения Российской Федерации». Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13285>.

² Варезкая-Чивилихина Н.Б. Диагностика и профилактика остеопороза у лиц старших возрастных групп, проживающих в социальных учреждениях: дис. ... к-та мед. наук. Москва; 2006. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16173881>.

ничном листе из-за переломов, связанных с остеопорозом, достигает 2,9 млн дней, из них 41% обусловлен переломами проксимального отдела бедра. Ежегодные прямые затраты на лечение переломов бедра составляют 85% средств, затраченных на лечение всех переломов [17]. В Англии расходы на лечение переломов в 2001 г. сопоставимы с бюджетом Олимпиады 2012 г., а длительность бессимптомного протекания заболевания обуславливает позднее обращение пациентов к специалисту. В связи с этим остеопороз часто диагностируется ретроспективно [18, 19]. Ведущие российские и зарубежные специалисты [20] определяют социальную значимость остеопороза высокой частотой низкотравматических переломов различной локализации, что также приводит к большим материальным затратам в области охраны здоровья граждан [21, 22]. Усредненная стоимость 1 года лечения остеопороза, осложненного переломом, составляет свыше 60 тыс. руб., а прямые медицинские затраты на лечение низкотравматических переломов пяти основных локализаций за один год могут достигать около 25 млрд руб. По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах России, 35 млн от всего населения, т. е. 24% населения России, представляют собой группу потенциального риска переломов на фоне остеопороза [15, 11].

Распространенность остеопороза в России соответствует аналогичным показателям государств Западной Европы и Северной Америки [23, 24]. По последним данным, в нашей стране среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44% соответственно. Частота остеопороза увеличивается с возрастом [25].

По нашим более ранним данным, именно пожилой возраст является причиной неоправданно низкой госпитализации и, соответственно, низкой хирургической активности при лечении переломов проксимального отдела бедренной кости. Так, в Твери за период 1994–2004 гг. были госпитализированы только 395 пациентов из 2082, что составило 19%. Причем из этих 395 больных оперативное лечение получили 238, т. е. 11,4% от общего числа пациентов. Низкий процент госпитализации не только ухудшает качество жизни, но и увеличивает смертность [12, 21]. Поэтому в задачу врачей амбулаторного звена входит не только ранняя диагностика остеопороза, но и назначение медикаментозных препаратов для его лечения и профилактики.

По имеющимся на сегодня данным Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, среди пациентов, обращающихся в травматологические пункты с различными жалобами, остеопороз диагностируется в возрастной группе 35–50 лет у каждого 20-го пациента. «Омоложение» остеопороза, наблюдаемое в последние годы, является причиной того, что все чаще переломы, вследствие адекватного травматического воздействия, происходят на его фоне [26].

Для лечения остеопороза и профилактики новых переломов, в т. ч. и переломов проксимального отдела бедренной кости, используется ряд препаратов, одними

из которых являются препараты на основе золедроновой кислоты. Доказано, что эффективность медикаментозной терапии существенным образом зависит от приверженности пациента к лечению. Длительное лечение пероральными препаратами могут выдержать не все пациенты, особенно если учесть, что значительная часть больных старших возрастных групп ежедневно получает большой объем различных медикаментов. Поэтому актуальным является широкое использование препаратов золедроновой кислоты, не требующих ежедневного перорального приема. Фармакотерапия остеопороза позволяет снизить риск низкоэнергетических переломов, что соответственно снизит его негативное влияние на здоровье граждан, уменьшит процент инвалидизации трудоспособного населения и значительно снизит затраты на лечение [21, 22].

В рамках данной работы, проводилось изучение возможности использования золедроновой кислоты для увеличения массы костной ткани с целью профилактики переломов и лечения остеопороза.

Цель: изучить влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность кости у больных остеопорозом, осложненным переломом проксимального отдела бедра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – когортное проспективное. Критерии включения пациенток для назначения фармпрепаратов: женщины в возрасте старше 55 лет с длительностью менопаузы не менее 2 лет, не получавшие ранее какого-либо лечения по поводу системного остеопороза или лица более молодого возраста с хирургической менопаузой длительностью не менее 4–5 лет.

Диагноз системного остеопороза подтверждался наличием потери минеральной плотности кости (МПК), превышающей 2,5 SD по Т-критерию в одном из исследуемых сегментов: поясничный отдел позвоночника (L2–L4) или проксимальный отдел бедренной кости; а также наличием перелома тела позвонка типичного для остеопороза (компрессионный перелом, возникший без видимой травмы или обнаруженный при рентгенографии в грудном или поясничном отделе позвоночника). В поясничном отделе позвоночника допускалось наличие перелома только одного тела.

Критериями исключения являлись низкий уровень кальция крови и гипокальциурия, т. к. эти отклонения расценивались как проявления гиповитаминоза D₃. В исследование не вошли пациентки, у которых потеря МПК превышала 4 SD по Т-критерию, а также пациентки, у которых в поясничном отделе позвоночника было 2 и более переломов тел позвонков. Набор пациенток в группу продолжался в течение 2006–2010 гг.

Оценка эффективности лечения проводилась повторными измерениями МПК с помощью остеоденситометрии с интервалом в 1 год в сегментах L2–L4 и шейке бедренной кости. Кроме того, до лечения и в процессе лечения выполнялись рентгенограммы грудного и поясничного отделов позвоночника (профильная рентгенограмма) и оценивалось наличие новых переломов. Также оценива-

лась интенсивность болевого синдрома, проводилась оценка качества жизни пациентов, безопасности и переносимости препарата. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника качества жизни Европейской группы качества жизни EuroQol EQ-5D, оценивались такие показатели, как подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль и дискомфорт, наличие тревоги и депрессии, самооценка здоровья (стабильная визуальная шкала). Оценка безопасности проводилась на основании выявления жалоб со стороны различных органов и систем, которые появлялись на фоне приема препарата, либо на основании результатов рентгенологических или денситометрических исследований, а также появления клинически значимых отклонений в анализах.

14 пациенток получали золедроновую кислоту в течение 2 лет. Введение препарата в/в проводилось 1 раз в год. При приеме бисфосфонатов пациенткам рекомендовалось ежедневно 500 мг карбоната кальция, молочные продукты и 400 МЕ витамина D.

Набор больных был ограничен по экономическим причинам.

При оценке влияния фармпрепарата статистические выборки существенно не отличались от нормального распределения, поэтому был использован метод дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями. Группа больных, обследованных до лечения, расценивалась как контрольная группа, для парных сравнений применялся критерий Даннета. Для среднего значения рассчитывался обычный 95% интервал. В случае сравнения 2 групп использовался тест Стьюдента для парных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первично в работе оценивали влияние золедроновой кислоты на МПК, затем определялось количество новых переломов тел позвонков и качество жизни пациенток с остеопорозом. Препарат получали 14 пациенток. Все пациентки проходили лечение и были под наблюдением в течение 2 лет.

Статистические выборки существенно не отличались от нормального распределения, поэтому был использован метод дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями. Группа больных, обследованных до лечения, была принята как контрольная, для парных сравнений применялся критерий Даннета, для среднего значения рассчитывался 95% интервал. В случае сравнения 2 групп использовался тест Стьюдента для парных выборок. Данные использования препарата золедроновой кислоты представлены в *табл. 1* и *табл. 2*.

При сравнении МПК L2-L4 выявлено, что спустя год от начала лечения ее увеличение относительно базового значения составило 4,6%, что было статистически незначимым ($0,86 \pm 0,078$ г/см² против $0,90 \pm 0,08$ г/см², $p > 0,05$). После 2 лет лечения МПК данного сегмента увеличилась относительно базовых значений на 12% и различия стали статистически значимыми ($0,86 \pm 0,078$ г/см² против $0,97 \pm 0,076$ г/см², $p < 0,05$). Оказалось также, что прирост МПК за 2-й год лечения на 6% статистически значимо отличался от прироста за 1-й год лечения ($0,90 \pm 0,08$ г/см² против $0,97 \pm 0,076$ г/см², $p < 0,05$).

Из-за отсутствия достаточного числа наблюдений по Т-критерию в L2-L4 проведено только парное сравнение результатов лечения до и после двухлетнего периода. Отмечена только статистически незначимая тенденция к повышению МПК на уровне выборки: с $1,4 \pm 0,82$ г/см² до $0,8 \pm 0,72$ г/см².

Сравнительный анализ базовых величин МПК с данными показателя спустя 1-й и 2-й годы лечения не выявил достоверных различий: $0,7075 \pm 0,046$ г/см² против $0,7079 \pm 0,034$ г/см² и $0,70751 \pm 0,046$ г/см² против $0,6630 \pm 0,97$ г/см², $p > 0,05$. При сравнении по Т-критерию также не было выявлено различий изменения МПК шейки левого бедра до и после двухлетнего лечения ($-2,8 \pm 0,49$ г/см² против $-2,78 \pm 0,44$ г/см², $p > 0,05$).

Несмотря на то, что препарат золедроновой кислоты назначался пациентам с более выраженной потерей МПК, ни в одном случае за 2 года не были отмечены новые переломы тел позвонков. Только у одной пациент-

● **Таблица 1.** Динамика изменений МПК L2-L4 на фоне приема препарата в течение 2 лет

● **Table 1.** Dynamics of changes in BMD L2-L4 against the background of taking the drug for 2 years

	Среднее значение (M), г/см ²	Численность пациентов (n)	Стандартное отклонение (SD)	Стандартная ошибка среднего значения (SE)
МПК до лечения	0,8628	14	0,14752	0,03943
МПК спустя 1 год лечения	0,9021	14	0,15176	0,04056
МПК спустя 2 года лечения	0,9680	14	0,14319	0,03827

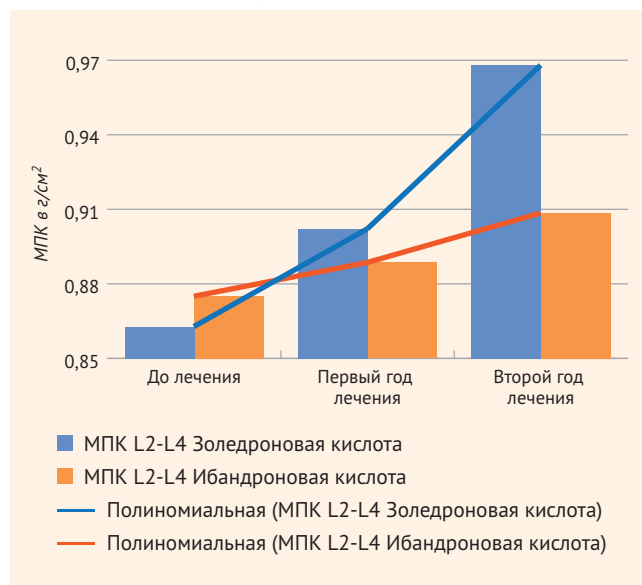
● **Таблица 2.** Динамика изменений МПК шейки бедра на фоне приема препарата в течение 2 лет

● **Table 2.** Dynamics of changes in the BMD of the femoral neck against the background of taking the drug for 2 years

	Среднее значение (M), г/см ²	Численность пациентов (n)	Стандартное отклонение (SD)	Стандартная ошибка среднего значения (SE)
МПК до лечения	0,7075	14	0,08882	0,02374
МПК спустя 1 год лечения	0,7079	14	0,08411	0,02248
МПК спустя 2 года лечения	0,6630	14	0,18193	0,04862

● **Рисунок.** Динамика МПК в L2–L4 после 2 лет приема препаратов золедроновой кислоты и ибандроновой кислоты (указаны полиномиальные линии тренда)

● **Figure.** Dynamics of BMD in L2–L4 after 2 years of taking zoledronic acid and ibandronic acid drugs (the polynomial trend lines are indicated)



ки наблюдался перелом лучевой кости в дистальной трети (через 2 мес. после введения препарата пациентка упала на улице, поскользнувшись на льду).

Качество жизни пациенток спустя 2 года достоверно улучшилось по шкале «привычная повседневная деятельность» ($p = 0,007$), снизились показатели по шкале «тревога» и «депрессия» ($p > 0,05$). По остальным шкалам значимых различий не выявлено. Не исключаем, что отсутствие различий связано с небольшим числом наблюдений.

Исходя из представления, что золедроновая кислота относится к азотсодержащим бисфосфонатам, был проведен сравнительный анализ 2-летней динамики МПК, т. к. в этом сегменте была отмечена достоверная прибавка массы костной ткани на фоне проводимой терапии. Результат сравнения представлен на рис.

Таким образом, проведенное исследование показало, что использование фармпрепаратов, способных изменять ремоделирование костной ткани и повышать МПК, не только снижает риск новых переломов, но и положительно влияет на качество жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы для лечения постменопаузальной формы остеопороза и для профилактики посттравматических переломов у мужчин активно применяется аминокислотсодержащий бисфосфонат, золедроновая кислота. Механизм влияния препарата на резорбцию костной ткани носит комплексный, сложный характер. Показано, что золедронат, как и другие аминокислотсодержащие препараты этой группы, блокирует фарнезилпирофосфатсинтазу, нарушая внутриклеточный метаболизм мевалоновой кислоты, что ведет к резкому снижению резорбирующей активности

остеокластов [18] и стимуляции их апоптоза, сопровождающейся уменьшением их числа. Кроме того, золедронат может тормозить остеокластогенез, ограничивая избыточную пролиферативную активность клеток за счет блокирующего влияния на их деление в G1/S-фазе клеточного цикла, опосредованного через p38 митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) [27–29].

В многоцентровом исследовании HORIZON, которое продолжалось 3 года, было выявлено, что риск переломов тел позвонков снижается на 70% по сравнению с плацебо (3,3% в группе лечения и 10,9% в группе плацебо). Относительный риск переломов тел позвонков составил 0,3 (95% ДИ 0,24–0,3). Также прием препарата за 3 года снизил риск переломов проксимального отдела бедра на 41% (1,4% в группе лечения против 2,5% в группе плацебо). Отношение рисков для переломов проксимального отдела бедра в исследуемых группах составило $OR = 0,59$ (95% ДИ 0,42–0,83). Снижение риска переломов было связано с достоверным приростом МПК за этот период. Так, МПК проксимального отдела бедра увеличилась на 6,02%, тел позвонков – на 6,71% и шейки бедра – на 5,06%. Увеличение оказалось достоверным по отношению к группе плацебо ($p < 0,001$) [30, 31].

Таким образом, как следует из приведенных данных, лечение системного остеопороза фармпрепаратами за счет увеличения МПК в значительной степени снижает риск развития переломов.

Снижение риска перелома остается главной задачей врачей разных специальностей и ортопедов-травматологов, прежде всего. Решение этой задачи в настоящее время достигается проведением фармакотерапии у пациентов из группы риска развития остеопороза. Целью назначения препаратов является не только изменение метаболизма костной ткани, но и увеличение массы кости. Увеличение массы костной ткани, как известно, является фактором, снижающим риск развития переломов на фоне остеопороза, в т. ч. и переломов проксимального отдела бедренной кости. Имеется большой выбор фармпрепаратов, однако наиболее интересным нам представилось использование препарата золедроновой кислоты.

Требуется специальное обсуждение целесообразности разделения (хотя и условного) тактики ведения пациентов на два направления: профилактика остеопороза и его лечение. Под профилактикой остеопороза подразумевают предотвращение потери костной массы у пациентов с остеопенией или даже нормальной МПКТ, а под лечением – снижение риска остеопоротических переломов. Однако это разделение не имеет существенного значения для клинической практики и теоретически не обосновано, т. к. в основе подавляющего большинства применяемых в настоящее время эффективных не фармакологических и фармакологических подходов лежит один общий механизм, связанный с подавлением костной резорбции. Под профилактическими мероприятиями следует подразумевать рекомендации для лиц молодого возраста в отношении увеличения пиковой костной массы, а для лиц пожилого возраста с остеопорозом – профилактику случайных потерь равновесия [32].

Необходимо иметь в виду, что на фоне приема антиостеопоретических препаратов для существенного снижения частоты переломов необходима длительная, многолетняя (вероятно, пожизненная) терапия, поскольку ее эффект быстро нивелируется после прерывания лечения. Особое внимание в последнее время уделяется оценке эффективности препаратов кальция и витамина D как наиболее доступного и теоретически хорошо обоснованного подхода к снижению риска остеопоретических переломов [33, 34]. Имеются данные о том, что субклинический дефицит кальция и витамина D, приводя к увеличению уровня паратиреоидного гормона, играет важную роль в патогенезе остеопороза [35–37].

У пациентов с остеопорозом, не зависимо от возраста, наблюдается снижение кишечной абсорбции кальция, что приводит к отрицательному кальциевому балансу. Снижение фракционной абсорбции кальция ассоциируется с увеличением риска переломов, чаще всего переломов бедра [38]. Поскольку в норме абсорбция кальция регулируется витамином D, развитие остеопороза и увеличение риска переломов отражает дефицит витамина D или резистентность к витамину D, по крайней мере, у пациентов пожилого возраста.

Вопрос диспансеризации особенно актуален, учитывая, что из всех пациентов, страдающих остеопорозом, в среднем по стране только 31% больных находится под диспансерным наблюдением. В Центральном федеральном округе этот показатель равняется 22,7%, в Северо-Западном – 18,0% [11].

По имеющимся данным, большинство ортопедов за рубежом также не диагностируют остеопороз и редко его лечат несмотря на то, что именно остеопороз был причиной перелома. Так показано, что пострадавшим с переломами различной локализации рентгеновская денситометрия выполняется редко: от 0,5% до 32% всех случаев, в среднем в 11% [39, 40]. Процент больных, которым назначаются в послеоперационном периоде антирезорбтивные препараты, составляет от 0,5% до 38% и только 10% всех больных получают адекватное лечение. Анализ

лечения 23 146 больных с переломом шейки бедренной кости [41] показал, что только 6% больных 45 лет и старше получали бисфосфонаты в течение года после травмы. В то же время, назначение препаратов, способных увеличивать массу и количество костной ткани, в качестве профилактики переломов является общемировой практикой.

В нашем исследовании было подтверждено положительное влияние препарата золедроновой кислоты на МПК и снижение риска новых переломов. Эффективность комбинированной терапии подтверждалась и улучшением качества жизни: достоверно увеличилась повседневная активность. Тот факт, что на 2 году приема препарата МПК увеличилась даже больше, чем за 1-й год лечения, подчеркивает целесообразность диспансеризации, т. к. в этом случае возможен контроль при проведении длительного лечения. Его результаты были отмечены при назначении золедроновой кислоты: прирост МПК увеличивался на 2-м году лечения (4,6% против 6% ($0,90 \pm 0,08$ против $0,97 \pm 0,076$, $p < 0,05$). Таким образом, было получено подтверждение, что даже при наличии выраженной потери костной массы, фармакологическая коррекция нарушенного ремоделирования снижает риск новых переломов и улучшает качество жизни.

ВЫВОДЫ

Полученные данные нашего исследования отражают общемировую тенденцию к увеличению заболеваемости остеопорозом, что требует внедрения обязательной медикаментозной фармакотерапии не только для лечения остеопороза, но и для профилактики переломов. Применение ингибитора костной резорбции, азотсодержащего бисфосфоната на основе золедроновой кислоты, способного увеличивать массу и количество костной ткани, рекомендовано для лечения и профилактики остеопороза, что и подтверждено в нашем исследовании. MC

Поступила / Received 20.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.12.2021

Принята в печать / Accepted 07.12.2021

Список литературы

- Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929–1936. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08761-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08761-5).
- Alexeeva L., Burkhardt P., Christiansen C., Cooper C., Delmas P., Johnell O. et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organization – Technical Report Series*. 1994;(843):1–129. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Kanis J.A., Delmas P., Burkhardt P., Cooper C., Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1997;7(4):390–406. <https://doi.org/10.1007/BF01623782>.
- Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: ООО «Стин»; 1997. 429 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24393755&>.
- Чернова Т.О. Роль физических упражнений для профилактики и лечения остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 1999;(3):41–42.
- Насонов Е.Л. Профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза: новый взгляд на «старую» проблему. *РМЖ*. 2000;(19):907–912. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Profilaktika_i_lechenie_glyukokortikoidnogo_osteoporoza_novyy_vzglyad_na_staruyu_problemu/.
- Peck W.A. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991;90:170–210.
- Kanis J.A., McCloskey E.V. Evaluation of the risk of hip fracture. *Bone*. 1996;18(3):S127–S132. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00493-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00493-9).
- Bruyère O., Roux C., Badurski J., Isaia G., de Vernejoul M.C., Cannata J. et al. Relationship between change in femoral neck bone mineral density and hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(12):3041–3045. <https://doi.org/10.1185/030079907X242818>.
- Roy D.K., Pye S.R., Lunt M., O'Neill T.W., Todd C., Raspe H. et al. Falls explain between-center differences in the incidence of limb fracture across Europe. *Bone*. 2002;31(6):712–717. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00909-2](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00909-2).
- Миронов С.П., Еськин Н.А., Андреева Т.М. Состояние специализированной амбулаторной травматолого-ортопедической помощи пострадавшим от травм и больным с патологией костно-мышечной системы. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова*. 2010;(1):3–8.
- Миронов С.П., Родионова С.С., Андреева Т.М. Организационные аспекты проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова*. 2009;(1):3–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11991797>.
- Carter N.D., Khan K.M., McKay H.A., Petit M.A., Waterman C., Heinonen A. et al. Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65-to 75-year-old women with osteoporosis: randomized controlled

- trial. *CMAJ*. 2002;167(9):997–1004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12403738/>.
14. Комиссаров А.Н., Пальшин Г.А., Родионова С.С. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди жителей города Якутска. *Остеопороз и остеопатии*. 2004;(1):2–3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-perelomov-proksimalnogo-otdela-bedrennoy-kosti-sredi-zhiteley-goroda-yakutsk>.
 15. Михайлов Е.Е., Меньшикова Л.В., Ершова О.Б. Эпидемиология остеопороза и переломов в России. *Материалы Российского конгресса по остеопорозу*. М.; 2003. 44 с.
 16. Миронов С.П., Родионова С.С. Современное состояние проблемы остеопороза. *Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии*. 2003;(13):3–5.
 17. Скрипникова И.А., Оганов Р.Г. Остеопороз – медицинская и социальная проблема. *Профилактическая медицина*. 2009;12(6):8–13.
 18. Amanat N., McDonald M., Godfrey C., Bilston L., Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res*. 2007;22(6):867–882. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070318>.
 19. Hodgson S.F., Watts N.B., Bilezikian J.P., Rettinger H.I., Rodbard H.W., Rubenstein H.A. et al. American association of endocrinologists (AAEC) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract*. 2003;9(6):544–564. <https://doi.org/10.4158/EP.9.6.544>.
 20. Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
 21. Ершова О.Б., Семенова О.В., Дегтярев А.А. Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста. *Остеопороз и остеопатии*. 2000;(1):9–14.
 22. Hernandez J.L., Olmos J.M., Alonso M.A., González-Fernández C.R., a Martínez J., Pajarón M., et al. Trend in hip fracture epidemiology: a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):464–470. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0008-7>.
 23. Kanis J.A. *Assessment of osteoporosis at the primary health care level*. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. UK: University of Sheffield; 2008. 339 p. Available at: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
 24. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.-Y., Borgstrom F. et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399–428. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>.
 25. Лесняк О.М., Норой Л. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. *Остеопороз и остеопатии*. 2011;(2):45–51. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/audit-sostoyaniya-problemy-osteoporoza-v-stranah-vostochnoy-evropy-i-tsentralnoy-azii-2010>.
 26. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В., Ганерт О.А., Романова М.А., Синицына О.С. и др. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации. В: *Форум остеопороза*. Санкт-Петербург, 23–25 сентября 2012. СПб.; 2012. с. 23–27.
 27. Chuah C., Barnes D.J., Kwok M., Corbin A., Deininger M.W.N., Druker B.J., Melo J.V. Zoledronate inhibits proliferation and induces apoptosis of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia cells. *Leukemia*. 2005;19(11):1896–1904. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403949>.
 28. Iguchi T., Miyakawa Y., Saito K., Nakabayashi C., Nakanishi M., Saya H. et al. Zoledronate-induced S-phase arrest and apoptosis accompanied by DNA damage and activation of the ATM/Chk1/cdc25 pathway in human osteosarcoma cells. *Int J Oncol*. 2007;31(2):285–291. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17611684/>.
 29. Merrell M.A., Wakchoure S., Lehenkari P.P., Harris K.W., Selander K.S. Inhibition of the mevalonate pathway and activation of p38 MAP kinase are independently regulated by nitrogen-containing bisphosphonates in breast cancer cells. *Eur J Pharmacol*. 2007;570(1–3):27–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.05.075>.
 30. Hamdy R.C. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther*. 2010;18(4):321–335. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6287>.
 31. Lynn H.S., Lau E.M., Au B., Leung P.C. Bone mineral density reference norms for Hong Kong Chinese. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1663–1668. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1899-z>.
 32. Ensrud K.E., Blackwell T.L., Cauley J.A., Cummings S.R., Barrett-Connor E., Dam T.-T.L. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):101–116. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03201.x>.
 33. Родионова С.С., Кривова А.В. Остеогенон при комбинированном лечении переломов. *Трудный пациент*. 2007;15–16(5):15–18. Режим доступа: <https://t-pacient.ru/articles/6258/>.
 34. Родионова С.С., Кривова А.В. Использование остеогенона при замедлении форм пика костной ткани. *Вопросы практической педиатрии*. 2008;3(2):100–102.
 35. Bonnaire F., Lein T., Engler K.-J. Treatment of femoral neck fractures. *Chirurg*. 2008;79(6):595–611. <https://doi.org/10.1007/s00104-008-1551-5>.
 36. Boskey A.L., Coleman R. Aging and bone. *J Dent Res*. 2010;89(12):1333–1348. <https://doi.org/10.1177/0022034510377791>.
 37. Going S., Lohman T., Houtkooper L., Metcalfe L., Flint-Wagner H., Blew R. et al. Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Osteoporos Int*. 2003;14(8):637–643. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1436-x>.
 38. Кривова А.В., Дорощенко Р.Н., Прошин А.Д., Ретисов С.Н., Легинский А.В. Нарушение формирования пика костной массы как фактор риска развития ОП у женщин старших возрастных групп. *Вестник травматологии и ортопедии*. 2008;2:20–24.
 39. Elliot-Gibson V., Bogoch E.R., Jamal S.A., Beaton D.E. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2004;15(3):767–778. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1675-5>.
 40. Gafni R.I., Baron J. Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinants of bone mass in late adulthood. *Pediatrics*. 2007;119(Supplement_2):S131–S136. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2023D>.
 41. Rabenda V., Vanoverloop J., Fabri V., Mertens R., Sumkay F., Vannecke C. et al. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg*. 2008;90(10):2142–2148. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.00864>.

References

1. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929–1936. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08761-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08761-5).
2. Alexeeva L., Burkhardt P., Christiansen C., Cooper C., Delmas P., Johnell O. et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organization – Technical Report Series*. 1994;(843):1–129. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
3. Kanis J.A., Delmas P., Burkhardt P., Cooper C., Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1997;7(4):390–406. <https://doi.org/10.1007/BF01623782>.
4. Nasonov E.L., Skripnikova I.A., Nasonova V.A. *The problem of osteoporosis in rheumatology*. Moscow: LLC “Steen”; 1997. 429 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24393755&>.
5. Chernova T.O. The role of physical exercises for the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*. 1999;(3):41–42. (In Russ.)
6. Nasonov E.L. Prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis: a new look at the “old” problem. *RMJ*. 2000;(19):907–912. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Profilaktika_i_lechenie_glyukokortikoidnogo_osteoporoza_novyy_vzglyad_na_staruyu_problemu/.
7. Peck W.A. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991;90:170–210.
8. Kanis J.A., McCloskey E.V. Evaluation of the risk of hip fracture. *Bone*. 1996;18(3):S127–S132. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00493-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00493-9).
9. Bruyère O., Roux C., Badurski J., Isaia G., de Vernejoul M.C., Cannata J. et al. Relationship between change in femoral neck bone mineral density and hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(12):3041–3045. <https://doi.org/10.1185/030079907X242818>.
10. Roy D.K., Pye S.R., Lunt M., O'Neill T.W., Todd C., Raspe H. et al. Falls explain between-center differences in the incidence of limb fracture across Europe. *Bone*. 2002;31(6):712–717. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00909-2](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00909-2).
11. Mironov S.P., Eskin N.A., Andreeva T.M. The state of specialized outpatient trauma and orthopedic care for victims of injuries and patients with pathology of the musculoskeletal system. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova = N.N. Priorov Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. 2010;(1):3–8. (In Russ.)
12. Mironov S.P., Rodionova S.S., Andreeva T.M. Organizational aspects of the problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova = N.N. Priorov Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. 2009;(1):3–6. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11991797>.
13. Carter N.D., Khan K.M., McKay H.A., Petit M.A., Waterman C., Heinonen A. et al. Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65- to 75-year-old women with osteoporosis: randomized controlled

- trial. *CMAJ*. 2002;167(9):997–1004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12403738/>.
14. Komissarov A.N., Palshin G.A., Rodionova S.S. The frequency of fractures of the proximal femur among residents of Yakutsk. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*. 2004;(1):2–3. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-perelomov-proksimalnogo-otdela-bedrennoy-kosti-sredi-zhiteley-goroda-yakutska>.
 15. Mikhailov E.E., Menshikova L.V., Ershova O.B. Epidemiology of osteoporosis and fractures in Russia. *Materials of the Russian Congress on Osteoporosis*. Moscow; 2003. 44 p. (In Russ.)
 16. Mironov S.P., Rodionova S.S. The current state of the problem of osteoporosis. *Problema osteoporoza v travmatologii i ortopedii = The Problem of Osteoporosis in Traumatology Orthopedics*. 2003;(13):3–5. (In Russ.)
 17. Skripnikova I.A., Oganov R.G. Osteoporosis – a medical and social problem. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2009;12(6):8–13. (In Russ.)
 18. Amanat N., McDonald M., Godfrey C., Bilston L., Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res*. 2007;22(6):867–882. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070318>.
 19. Hodgson S.F., Watts N.B., Bilezikian J.P., Rettinger H.I., Rodbard H.W., Rubenstein H.A. et al. American association of endocrinologists (AAE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract*. 2003;9(6):544–564. <https://doi.org/10.4158/EP.9.6.544>.
 20. Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy ehndokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
 21. Ershova O.B., Semenova O.V., Degtyarev A.A. Results of a prospective study of the outcomes of fractures of the proximal femur in the elderly. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*. 2000;(1):9–14. (In Russ.)
 22. Hernandez J.L., Olmos J.M., Alonso M.A., González-Fernández C.R., a Martínez J., Pajarón M., et al. Trend in hip fracture epidemiology: a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):464–470. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0008-7>.
 23. Kanis J.A. *Assessment of osteoporosis at the primary health care level*. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. UK: University of Sheffield; 2008. 339 p. Available at: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
 24. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.-Y., Borgstrom F. et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399–428. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>.
 25. Lesnyak O.M., Noroy L. Audit of the state of the problem of osteoporosis in Eastern Europe and Central Asia 2010. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*. 2011;(2):45–51. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/audit-sostoyaniya-problemy-osteoporoza-v-stranah-vostochnoy-evropy-i-tsentralnoy-azii-2010>.
 26. Ershova O.B., Belova K.Yu., Belov M.V., Ganert O.A., Romanova M.A., Sinitsyna O.S. et al. Epidemiology of fractures of the proximal femur in the urban population of the Russian Federation. In: *Osteoporosis Forum*. St Petersburg; 2012, pp. 23–27. (In Russ.)
 27. Chuah C., Barnes D.J., Kwok M., Corbin A., Deininger M.W.N., Druker B.J., Melo J.V. Zoledronate inhibits proliferation and induces apoptosis of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia cells. *Leukemia*. 2005;19(11):1896–1904. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403949>.
 28. Iguchi T., Miyakawa Y., Saito K., Nakabayashi C., Nakanishi M., Saya H. et al. Zoledronate-induced S-phase arrest and apoptosis accompanied by DNA damage and activation of the ATM/Chk1/cdc25 pathway in human osteosarcoma cells. *Int J Oncol*. 2007;31(2):285–291. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17611684/>.
 29. Merrell M.A., Wakchoure S., Lehenkari P.P., Harris K.W., Selander K.S. Inhibition of the mevalonate pathway and activation of p38 MAP kinase are independently regulated by nitrogen-containing bisphosphonates in breast cancer cells. *Eur J Pharmacol*. 2007;570(1–3):27–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.05.075>.
 30. Hamdy R.C. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther*. 2010;18(4):321–335. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6287>.
 31. Lynn H.S., Lau E.M., Au B., Leung P.C. Bone mineral density reference norms for Hong Kong Chinese. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1663–1668. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1899-z>.
 32. Ensrud K.E., Blackwell T.L., Cauley J.A., Cummings S.R., Barrett-Connor E., Dam T.-T.L. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):101–116. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03201.x>.
 33. Rodionova S.S., Krivova A.V. Osteogenon in the combined treatment of fractures. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2007;15–16(5):15–18. (In Russ.) Available at: <https://t-patient.ru/articles/6258/>.
 34. Rodionova S.S., Krivova A.V. The use of osteogenon in slowing down the forms of peak bone tissue. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Questions of Practical Pediatrics*. 2008;3(2):100–102. (In Russ.)
 35. Bonnaire F., Lein T., Engler K.-J. Treatment of femoral neck fractures. *Chirurg*. 2008;79(6):595–611. <https://doi.org/10.1007/s00104-008-1551-5>.
 36. Boskey A.L., Coleman R. Aging and bone. *J Dent Res*. 2010;89(12):1333–1348. <https://doi.org/10.1177/0022034510377791>.
 37. Going S., Lohman T., Houtkooper L., Metcalfe L., Flint-Wagner H., Blew R. et al. Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Osteoporos Int*. 2003;14(8):637–643. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1436-x>.
 38. Krivova A.V., Doroshenko R.N., Proshin A.D., Fetisov S.N., Leninsky A.V. Violation of the formation of peak bone mass as a risk factor for the development of OP in women of older age groups. *Vestnik travmatologii i ortopedii = Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. 2008;2:20–24. (In Russ.)
 39. Elliot-Gibson V., Bogoch E.R., Jamal S.A., Beaton D.E. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after fragility fracture: a systematic review. *Osteoporosis Int*. 2004;15(3):767–778. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1675-5>.
 40. Gafni R.I., Baron J. Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinants of bone mass in late adulthood. *Pediatrics*. 2007;119(Supplement_2):S131–S136. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2023D>.
 41. Rabenda V., Vanoverloop J., Fabri V., Mertens R., Sumkay F., Vannecke C. et al. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg*. 2008;90(10):2142–2148. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.00864>.

Информация об авторах:

Кривова Алла Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры травматологии и ортопедии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; krivova267@gmail.com

Захаров Валерий Петрович, к.м.н., заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Шаров Александр Николаевич, ассистент кафедры травматологии и ортопедии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Information about the authors:

Alla V. Krivova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; krivova267@gmail.com

Valery P. Zakharov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Alexander N. Sharov, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Гистоморфологическая картина роговицы по данным лазерной конфокальной микроскопии при кератопластике

Д.А. Крахмалева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4591-2367>, eskess@mail.ru

З.В. Сурнина, <http://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, MEDZOE@yandex.ru

С.А. Маложен, <https://orcid.org/0000-0003-0534-1536>, smalozhen@mail.ru

А.А. Гамидов, <https://orcid.org/0000-0002-9192-449X>, eskess@mail.ru

Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а

Резюме

Введение. Пересадка роговицы является наиболее успешной и часто выполняемой процедурой аллотрансплантации по сравнению с другими органами и тканями. В мире ежегодно осуществляется более 100 000 трансплантаций роговицы.

Цель исследования. Провести при помощи лазерной конфокальной микроскопии роговицы анализ изменения клеточных структур и плотности иммунных клеток после сквозной кератопластики. Исследовать возможности конфокальной микроскопии в диагностике реакции отторжения трансплантата.

Материалы и методы. В исследование вошло 34 пациента, перенесших сквозную кератопластику при помутнениях роговицы различной этиологии. Средний возраст пациентов $51,1 \pm 13,6$ года (от 23 до 76 лет). Срок наблюдения составил от 12 до 36 мес. ($24,5 \pm 4,84$ мес.). Офтальмологическое обследование проводили всем пациентам через 1, 3, 6, 12 мес. и ежегодно после СКП. Всем пациентам для изучения прижизненной морфологии роговицы проводили КМР, при помощи которой оценивался базальный эпителий, суббазальный слой, строма и эндотелий. Иммунные клетки были идентифицированы и оценены по форме, длине отростков и их плотности.

Результаты. На протяжении всего срока наблюдения у пациентов, перенесших сквозную кератопластику, нами было зарегистрировано 7 случаев (20,5%) реакции отторжения. При возникновении реакции отторжения трансплантата у всех пациентов отмечалась аккумуляция гиперрефлективных древовидных структур, преимущественно в суббазальном слое. Кроме того, клетки приобретали более зрелую морфологию (степень 2–3). Плотность ДК составляла $809,17 \pm 342,19$ ($p < 0,001$). Была выявлена положительная корреляция между плотностью ДК и реакцией отторжения трансплантата (r -Спирмена = 709, $p < 0,001$). Также у пациентов отмечались признаки несостоятельности эндотелия с низкой плотностью эндотелиальных клеток и плеоморфизмом, повышение светорассеяния и гиперрефлективность стромы.

Выводы. В комплексе диагностических мер конфокальная микроскопия может выступать в качестве метода ранней диагностики реакции отторжения трансплантата, определения тяжести патологического процесса, а также контроля эффективности и безопасности проводимого лечения.

Ключевые слова: кератопластика, реакция отторжения трансплантата, конфокальная микроскопия роговицы, клетки Лангерганса, дендритиформные макрофаги

Для цитирования: Крахмалева Д.А., Сурнина З.В., Маложен С.А., Гамидов А.А. Гистоморфологическая картина роговицы по данным лазерной конфокальной микроскопии при кератопластике. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):110–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-110-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Histomorphological view of the cornea investigated by laser confocal microscopy in keratoplasty

Daria A. Krakhmaleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4591-2367>, eskess@mail.ru

Zoya V. Surnina, <http://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, MEDZOE@yandex.ru

Sergey A. Malzhoen, <https://orcid.org/0000-0003-0534-1536>, smalozhen@mail.ru

Alibek A. Gamidov, <https://orcid.org/0000-0002-9192-449X>, eskess@mail.ru

Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Introduction. Corneal transplantation is the most successful and commonly performed allotransplantation procedure as compared with other organs and tissues. Over 100,000 corneal transplantations are performed worldwide every year.

Purpose. This study investigated whether in vivo confocal microscopy (IVCM) can aid in the diagnosis of a graft rejection reaction by detecting changes in cellular structures and density of immune cells after penetrating keratoplasty.

Materials and methods. The study included thirty-four eyes of 34 patients who underwent penetrating keratoplasty (7 eyes with corneal graft rejection, 27 without rejection). The average age of patients is 51.1 ± 13.6 years (from 23 to 76 years). The follow-up

period ranged from 12 to 36 months (24.5 ± 4.84 months). Follow-up was performed at 1, 3, 6, 12 months and annually after PKP. To study the morphology of the cornea all patients underwent IVCN to assess the basal epithelium, subbasal layer, stroma and endothelium. Immune cells were identified and evaluated for the shape, length of the processes and their density.

Results. Patients with corneal graft rejection demonstrated significant accumulation of corneal dendritic-like immune cells compared to patients with non-rejected grafts. In addition, the cells acquired a more mature morphology (grade 2–3). The density of dendritic cells (DC) was 809.17 ± 342.19 ($p < 0.001$). A positive correlation was found between DC density and graft rejection ($p < 0.001$). As well the patients showed signs of endothelial failure with low endothelial cell density and pleomorphism, increased light scattering and hyperreflectivity of the stroma.

Conclusions. In a complex of diagnostic measures, confocal microscopy may provide a valuable clinical adjunctive tool in diagnosis and management of early corneal graft rejection.

Keywords: corneal transplant, graft rejection, confocal microscopy, dendritic cells, Langerhans cells

For citation: Krakhmaleva D.A., Surnina Z.V., Malojen S.A., Gamidov A.A. Histomorphological view of the cornea investigated by laser confocal microscopy in keratoplasty. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-110-117>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация роговицы — способ хирургического лечения, используемый для восстановления оптических и структурных свойств патологически измененной роговой оболочки глаза, который с успехом применяется уже более 100 лет [1, 2].

Пересадка роговицы является наиболее успешной и часто выполняемой процедурой аллотрансплантации по сравнению с другими органами и тканями. В мире ежегодно осуществляется более 100 000 трансплантаций роговицы [3].

Известно, что результат пересадки роговицы имеет выраженную зависимость от этиологии ее поражения, в то время как у реципиентов с кератоконусом и некоторыми формами дистрофии роговицы частота прозрачного приживления в первые два года после кератопластики без использования тканевого типирования и системных иммуносупрессивных препаратов в среднем равна 90%. Это демонстрирует иммунную привилегию роговой оболочки глаза у пациентов группы высокого риска: с воспалительной этиологией повреждения, после неоднократных кератопластик — вероятность неблагоприятного исхода аллотрансплантации может достигать 70% [4, 5].

Иммунная реакция тканевой несовместимости остается одной из самых распространенных причин неудовлетворительного результата сквозной кератопластики. Случаи развития реакции отторжения трансплантата роговицы, по данным литературы, колеблются от 2,3 до 65% в зависимости от факторов риска, имеющих место у реципиента [6, 7].

Предоперационное и послеоперационное воспаление глаза способствует усиленному выходу антигенпредставляющих клеток (АПК) роговицы к дренирующим лимфатическим узлам, где они представляют донорские антигены Т-лимфоцитам, вызывая аллосенсибилизацию. Новые кровеносные сосуды обеспечивают усиленный приток Т-эффекторных клеток и дополнительные АПК

в трансплантаты роговицы. Активированные и сенсibilизированные Т-клетки распознают антигены роговицы и могут вызвать иммуноопосредованное отторжение трансплантата. Следовательно, трансплантат роговицы становится отечным и прозрачность тканей снижается. Для подавления этого разрушительного иммунного процесса и восстановления прозрачности роговицы необходимо раннее выявление иммунных реакций и своевременное лечение [7].

Обычно диагноз отторжения аллотрансплантата роговицы основывается на симптомах и клинических признаках пациента, обнаруженных при биомикроскопии на щелевой лампе [8]. К сожалению, раннее отторжение трансплантата может быть пропущено при обследовании. Кроме того, некоторые состояния, такие как инфекции, могут искажать признаки и симптомы иммунной реакции, что приводит к пропущенной или поздней диагностике. Для выявления ранних признаков отторжения роговичного трансплантата было введено использование зеркальной микроскопии или оптической когерентной томографии переднего сегмента (AS-OCT). Однако зеркальная микроскопия способна визуализировать только эндотелиальный слой роговицы, а AS-OCT может продемонстрировать лишь увеличение толщины комплекса «эндотелий/десцеметова мембрана», но не клеточные изменения в других роговичных слоях [9–12]. Таким образом, в клинической практике эти методы обычно остаются второстепенными при оценке отторжения трансплантата.

Конфокальная микроскопия роговицы (КМП) широко используется при исследовании заболеваний роговицы. Технология позволяет неинвазивно получать *in vivo* изображения роговицы на клеточном уровне с высоким разрешением. Такой квазигистологический вид диагностики может помочь в постановке диагноза неясных состояний или процессов роговицы, что облегчает исследование микроструктурных изменений и иммунных клеток роговицы аналогично гистопатологическим методам, которые

зачастую не используют при стандартном офтальмологическом обследовании [13].

В текущем исследовании с использованием лазерной КМР мы проанализировали плотность иммунных клеток и изменения клеточных структур в трансплантатах роговицы у пациентов, которые перенесли СКП, а также сравнили результаты у пациентов с прозрачным приживлением трансплантата и с отторжением последнего.

Цель исследования: при помощи лазерной конфокальной микроскопии роговицы (КМР) провести анализ изменения клеточных структур и плотности иммунных клеток после сквозной кератопластики. Исследовать возможности конфокальной микроскопии в диагностике реакции отторжения трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 34 пациента, перенесших сквозную кератопластику при помутнениях роговицы различной этиологии. Для трансплантации роговицы использовались консервированные в среде Борзенка – Мороз корнеосклеральные лоскуты, полученные из сертифицированного глазного банка. Диаметр кератотрансплантата варьировал в пределах от 7,5 до 9,5 мм. Предоперационная плотность эндотелиальных клеток доноров составляла $2\,681 \pm 301$ кл/мм².

Средняя максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до операции составила $0,05 \pm 0,62$ (0,005–0,33). Средний возраст пациентов $51,1 \pm 13,6$ года (от 23 до 76 лет). Срок наблюдения составил от 12 до 36 мес. ($24,5 \pm 4,84$ мес.).

Общее офтальмологическое обследование проводили всем пациентам через 1, 3, 6, 12 мес. и ежегодно после СКП. Помимо стандартного офтальмологического обследования, включающего визометрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, для изучения прижизненной морфологии роговицы проводили КМР.

Конфокальная микроскопия роговицы была выполнена по стандартной методике с использованием конфокального микроскопа Heidelberg Retinal Tomographer HRT-III (Heidelberg Engineering, Германия) при помощи роговичной насадки RCM. Оптически прозрачный гель (Корнерегель, «Валеант», Россия) наносился на внутреннюю поверхность наконечника в качестве иммерсионной жидкости. В качестве местной анестезии применялся препарат Алкаин 0,5% («Алкон», США).

Измерение плотности иммунных дендритных клеток (т. н. клеток Лангерганса (ДК)) для проведения сравнительного анализа осуществлялось с помощью программы Liner Calculate, которая позволяет оценить количество, длину и плотность отростков ДК (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На протяжении всего срока наблюдения у пациентов, перенесших сквозную кератопластику, нами было зарегистрировано 7 случаев (20,5%) реакции отторжения. Клиническими симптомами отторжения трансплантата

были снижение зрения, покраснение и чувство дискомфорта. Как правило, при появлении данных симптомов пациенты обращались до назначенной даты контрольного осмотра. При биомикроскопии наблюдались цилиарная инъекция, субэпителиальные инфильтраты, отек трансплантата, преципитаты на эндотелии, вращение новообразованных сосудов. Средний срок возникновения реакции отторжения трансплантата составил $8,28 \pm 6,77$ (от 3 до 22 мес.).

Средняя МКОЗ у пациентов с прозрачным приживлением трансплантата составила 0,28 (0,02–0,6) и снижалась до 0,08 (0,05–0,3) у пациентов с отторжением.

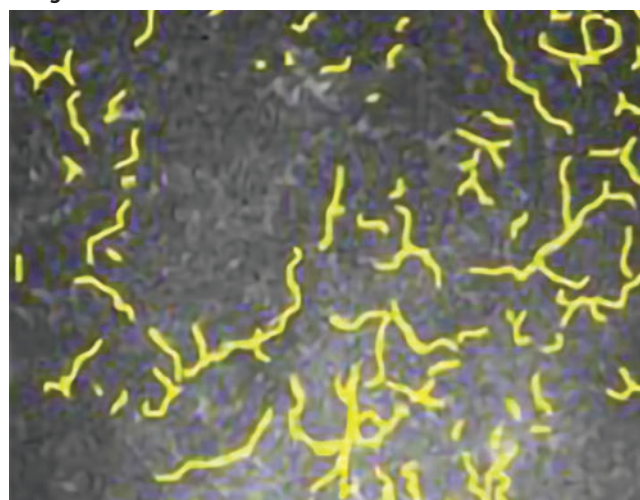
Конфокальная микроскопия роговицы

При помощи конфокальной микроскопии роговицы оценивался базальный эпителий, суббазальный слой, включая субэпителиальные ДК и нервные волокна роговицы, передняя строма и эндотелий. Дендритные макрофаги были идентифицированы и оценены по форме, длине отростков и их плотности. Клетки Лангерганса (дендритные клетки) имели вид ярких корпускулярных частиц с древовидной морфологией и диаметром до 15 нм. Они выявлялись у пациентов, локализуясь в базальном эпителии и боуменовом слое. Количество и морфология ДК оценивались по степеням активности: 0-я степень соответствовала отсутствию ДК; 1-я степень – клетки без отростков; 2-я степень (маленькие отростки) – размер отростков меньше, чем максимальный диаметр тела клетки; 3-я – длина отростков превосходит максимальный диаметр тела клетки [14]. Плотность дендритных клеток оценивалась в эпителиальном и суббазальном слое центральной зоны роговицы.

У пациентов, перенесших кератопластику, отмечалось повышение плотности иммунных клеток во всех слоях начиная с 3-го мес. после хирургического вмешательства. Как правило, при исследовании через 1 мес. ДК не визуализировались.

● **Рисунок 1.** Интерфейс программного обеспечения Liner Calculate

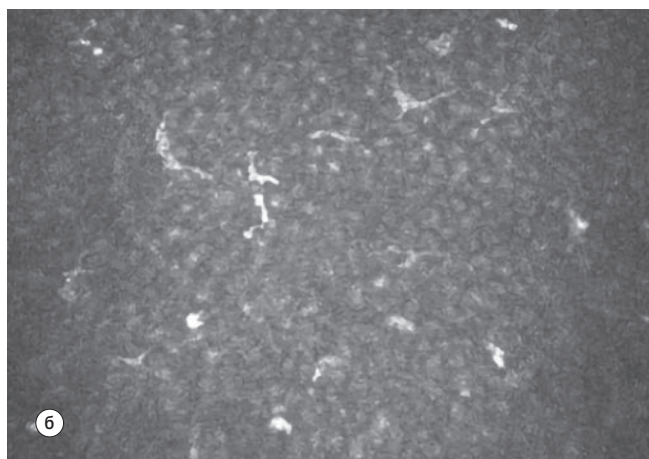
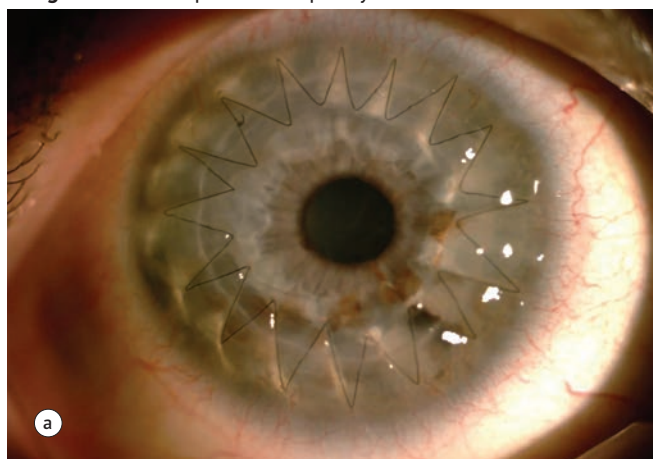
● **Figure 1.** Liner Calculate software interface



Желтым цветом выделены дендритные клетки, автоматически подсчитано их количество, длина и плотность

● **Рисунок 2.** Состояние после кератопластики

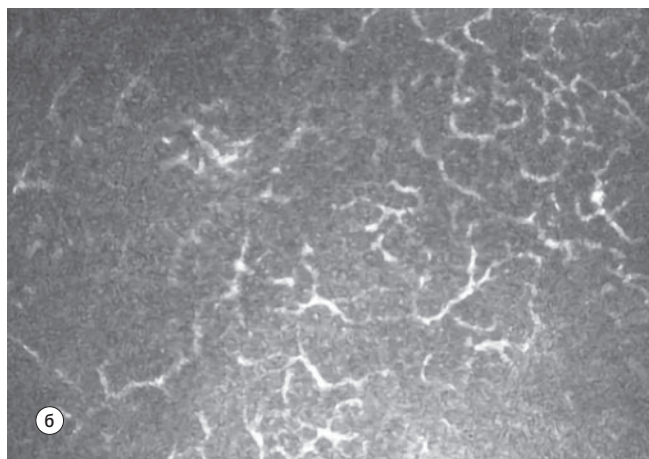
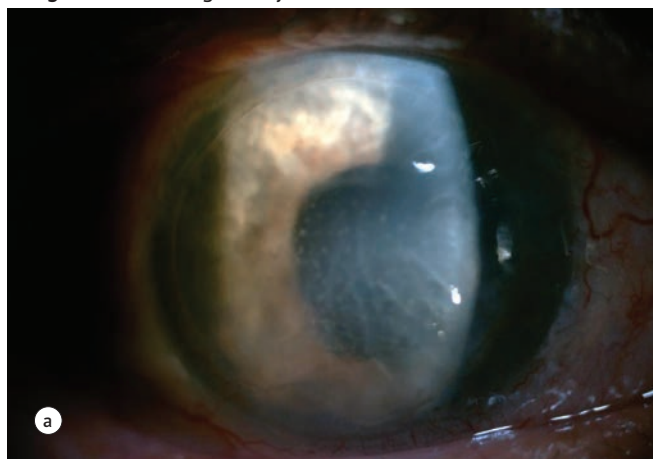
● **Figure 2.** Status post keratoplasty



а) прозрачное приживление трансплантата, признаки реакции отторжения отсутствуют; б) конфокальная микроскопия роговицы. В эпителиальном слое выявляют дендритные клетки без отростков, плотность дендритных клеток не увеличена (первая степень активности)

● **Рисунок 3.** Реакция отторжения кератотрансплантата

● **Figure 3.** Cornea graft rejection reaction



а) отек, складки десцеметовой оболочки, преципитаты на эндотелии; б) конфокальная микроскопия роговицы. Скопление ДК и отсутствие нервных волокон на уровне боуменовой мембраны (3-я степень активности). Длинные отростки и увеличение плотности ДК

При прозрачном приживлении трансплантата дендритные клетки выявлялись у 8 (29%) пациентов после кератопластики и имели незрелую структуру с короткими отростками (степень 1) (рис. 2). Плотность клеток у данных пациентов составила в среднем $16,42 \pm 29,47$ (от 0 до 84,84).

При возникновении реакции отторжения трансплантата у всех пациентов отмечалась аккумуляция гиперрефлексивных древовидных структур, преимущественно в суббазальном слое. Кроме этого, клетки приобретали более зрелую морфологию (степень 2–3) (рис. 3).

Плотность ДК резко увеличивалась, составляя в среднем $809,17 \pm 342,19$ ($p < 0,001$). Были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,001$) между глазами с отторжением трансплантата и с прозрачным приживлением. Была выявлена положительная корреляция между плотностью ДК и реакцией отторжения трансплантата (r -Спирмена = 709, $p < 0,001$).

Следует отметить, что в двух случаях мы зарегистрировали изменения клеточной морфологии (увеличение плотности и степени активности ДК, повышение гиперрефлексивности экстрацеллюлярного матрикса и количе-

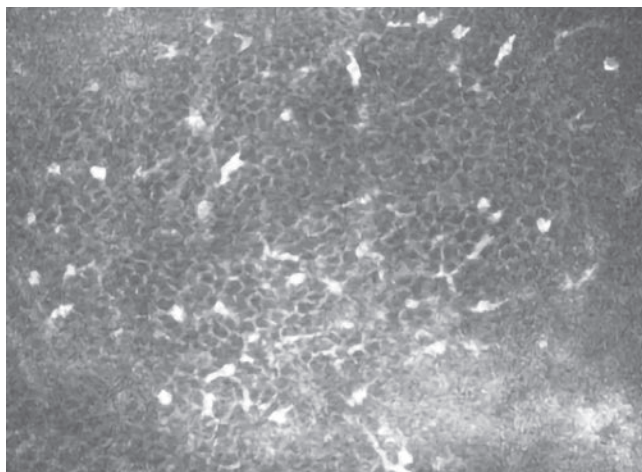
ства включений) за 2 и 6 нед. до появления клинических признаков реакции тканевой несовместимости (рис. 4).

Сосуды выявлялись у пациентов с неоваскуляризацией кератотрансплантата и визуализировались практически во всех слоях стромы роговицы на глубине от 60 до 570 нм, однако наиболее частой их локализацией являлись передние слои стромы. В просвете визуализировался ток форменных элементов крови, которые имели вид гиперрефлексивных округлых телец, а также выявлялись запустевшие сосуды (рис. 5а, б).

Количество и плотность кератоцитов были снижены как в передних, так и глубоких слоях стромы в разной степени, от умеренных изменений вплоть до участков бесклеточной структуры стромы с редко встречающимися «островками» дистрофически измененных ядер кератоцитов (рис. 6).

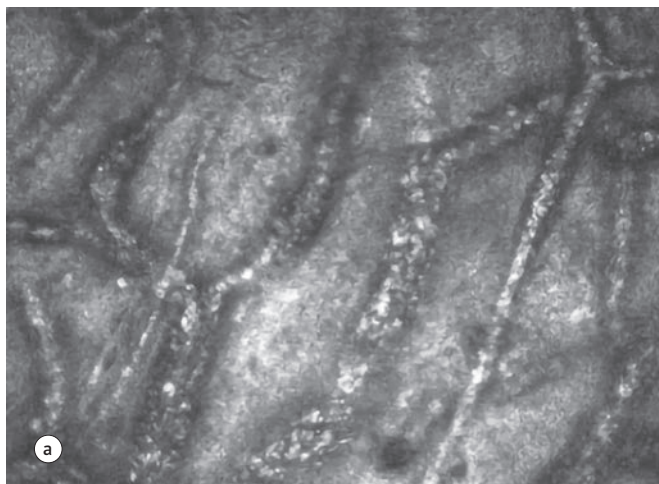
Наблюдали т. н. активированные кератоциты, представляющие собой клетки с видимыми цитоплазматическими отростками, присутствовавшие как в передних, так и задних слоях стромы роговицы (рис. 7). Обращало на себя внимание увеличение размеров кератоцитов.

- **Рисунок 4.** Конфокальная микроскопия роговицы
 ● **Figure 4.** Corneal confocal microscopy



В эпителиальном слое отмечается повышение плотности дендритных клеток, увеличение длины их отростков (первая степень активности)

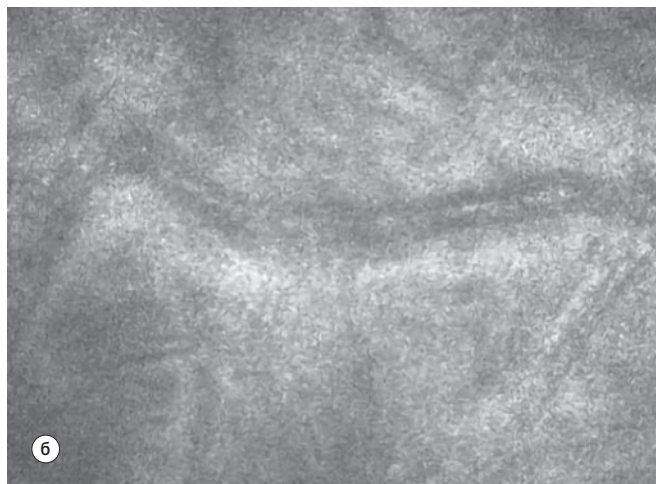
- **Рисунок 5.** Конфокальная микроскопия
 ● **Figure 5.** Confocal microscopy



а) в просвете сосуда визуализируются гиперрефлективные тельца – форменные элементы крови; б) визуализируется спавшийся просвет сосудов роговицы

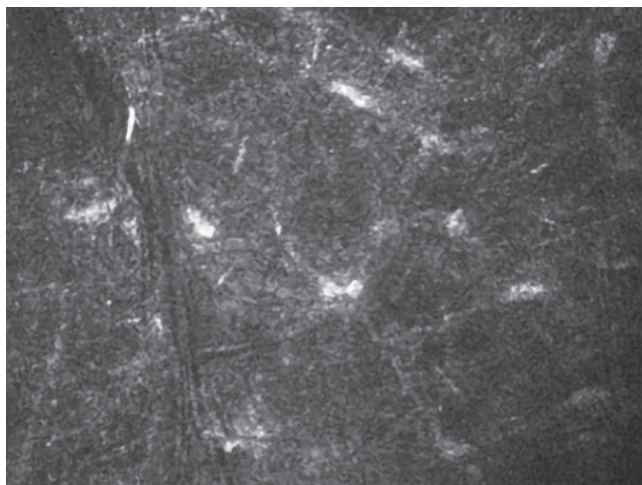
Начальная иннервация, представленная единичными извитыми нервными волокнами в суббазальном слое на периферии кератотрансплантата, была выявлена лишь у 7 (20,5%) пациентов в срок 12 мес. после СКП. Регенерация нервных волокон имела случайный и неупорядоченный характер. Центральная иннервация была зарегистрирована через 2 года у 33% пациентов, через 3 года – у 58,8%. На протяжении всего периода наблюдения (3 года) сохранялось значительное снижение плотности и извитости роговичных нервов (рис. 8) по сравнению с глазами без патологии. Существенных различий в иннервации трансплантата между глазами с прозрачным приживлением трансплантата и глазами с отторжением не было выявлено.

Во всех слоях стромы визуализировали изменения экстрацеллюлярного матрикса (отек, фиброз), наиболее выраженные – в передних слоях, которые приводили к увеличению уровня светорассеяния и, как следствие,



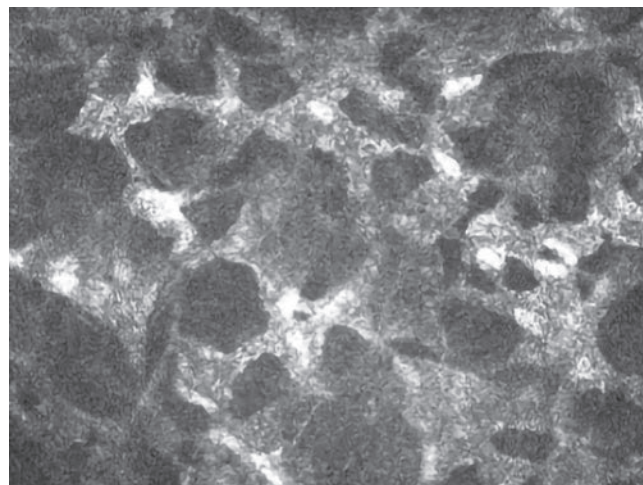
- **Рисунок 6.** Конфокальная микроскопия роговицы. Поврежденные кератоциты, выраженные изменения экстрацеллюлярного матрикса, множественные стрии

- **Figure 6.** Corneal confocal microscopy. Damaged keratocytes, pronounced changes in extracellular matrix, multiple striae



- **Рисунок 7.** Конфокальная микроскопия роговицы. Активированные кератоциты в передней строме трансплантата

- **Figure 7.** Corneal confocal microscopy. Activated keratocytes in the anterior stroma of a graft



к повышенной рефлексивности слоев. Также мы наблюдали иглоподобные и точечные гиперрефлексивные включения (рис. 6). Считается, что они представляют собой продукты клеточного распада или другой дезорганизованный экстрацеллюлярный материал [15]. Их количество увеличивались в раннем послеоперационном периоде, а также при развитии реакции отторжения.

Плотность эндотелиальных клеток в прозрачных трансплантатах была значительно ниже, чем в здоровой роговице. Их плотность через 6 мес. после кератопластики составляла $2\,162 \pm 339$ кл/мм², через 1 год – $1\,797 \pm 355$ кл/мм², через 2 года – $1\,503 \pm 369$ кл/мм². Клетки эндотелия увеличивались в размерах. Визуализировали гиперрефлексивные ядра, в некоторых случаях встречались многоядерные клетки. При возникновении реакции тканевой несовместимости отмечали снижение плотности клеток в среднем до 837 ± 143 (от 485 до $1\,572$ кл/мм²). Такая разница была статистически значима по сравнению с группой пациентов, сопоставимых по сроку наблюдения, с прозрачным приживлением трансплантата ($p < 0,05$). Усугублялись явления плеоморфизма и анизоцитоза (рис. 9).

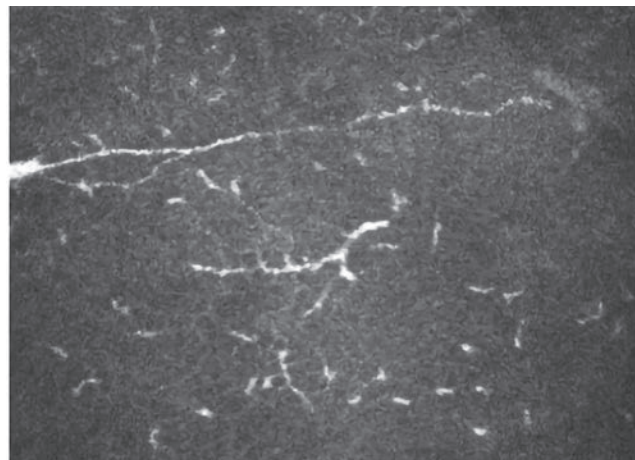
ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время диагностика отторжения трансплантата роговицы основана исключительно на клинических признаках и симптомах. Большинство пациентов обращаются по крайней мере с одним из клинических признаков воспалительной реакции в трансплантате, выявляемых при осмотре с помощью щелевой лампы. Основные признаки отторжения трансплантата: снижение зрения, раздражение и покраснение глаз, светобоязнь и боль в глазах – являются неспецифическими. Профилактические посещения офтальмолога могут позволить выявить отторжение трансплантата только в случаях с явными проявлениями, а тонкие изменения на очень ранних стадиях отторжения трудно дифференцировать с помощью щелевой лампы [16]. Современные технологии были введены с целью улучшения качества диагностики и более детального понимания патогенетических механизмов заболеваний роговицы. В последнее время широко применяют КМР для оценки заболеваний роговицы и поверхности глаза. Также технология позволяет визуализировать микроструктурные изменения, включая патогенные организмы, иммунные и воспалительные клетки, присутствующие в роговице [14, 17–23]. J. Niederer et al. описали два случая пациентов с клиническим отторжением трансплантата, продемонстрировавших с помощью КМР наличие агрегации гиперрефлексивных дендритиформных структур на уровне базального эпителия и боуеновой мембраны [21]. Ученые, предположительно, определили данные структуры как воспалительные клетки Лангерганса.

Клетки Лангерганса являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК), которые играют ключевую роль в инициации иммунной реакции, а также индукции толерантности. Их присутствие в цен-

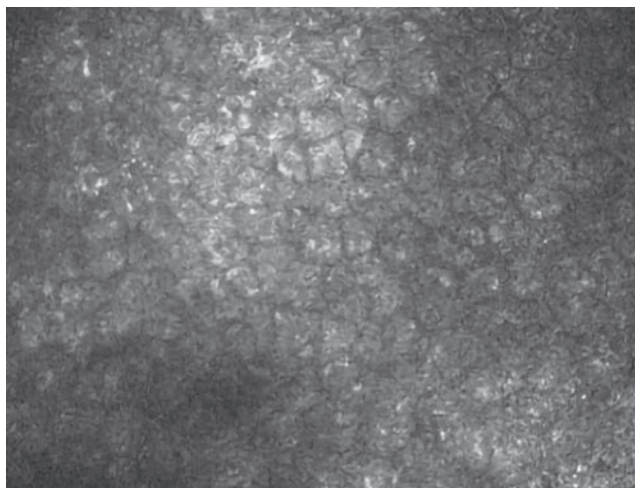
● **Рисунок 8.** Конфокальная микроскопия роговицы. Нервные волокна вытянуты, однонаправлены, извиты, их количество резко снижено, визуализируются неактивные клетки Лангерганса

● **Figure 8.** Corneal confocal microscopy. Nerve fibers are elongated, unidirectional, twisted, the number of fibres is sharply decreased, inactivated Langerhans cells are visualized



● **Рисунок 9.** Конфокальная микроскопия роговицы через два года после кератопластики. Уменьшение плотности эндотелиальных клеток, плеоморфизм

● **Figure 9.** Corneal confocal microscopy two years after keratoplasty. Decrease in endothelial cell density, pleomorphism



тральной роговице было подтверждено P. Hamrah et al. с использованием конфокальной микроскопии ex-vivo и иммуногистохимически меченых дендритных клеток в роговице мыши [22]. Позже А. Живов и др. [24] использовали конфокальную микроскопию in vivo (HRT II Rostock Corneal Module) для подтверждения наличия дендритиформных структур на уровне базального эпителия и боуеновой мембраны у 31,3% здоровых добровольцев со средней плотностью 34 ± 3 клетки/мм² в центральной части роговицы. Увеличение плотности этих ДК наблюдалось у пациентов с аденовирусным кератоконъюнктивитом и кератитом, возникшими после лазерного кератомилеза in situ (LASIK) [25–27]. В инициации реакции тканевой несовместимости иммунные АПК играют определяющую роль. Отторжение трансплантата органа

вызывается двумя различными типами аллосенсибилизации: прямым и непрямым путями. В прямом пути участвуют Т-клетки, которые непосредственно отвечают на чужеродные молекулы МНС, экспрессируемые донорскими АПК. В непрямом пути АПК реципиента представляют аллопептиды донорского происхождения в контексте собственного МНС. Традиционно считается, что прямой путь является наиболее мощным механизмом, участвующим в остром отторжении трансплантата. Непрямой путь преобладает на более поздних сроках после трансплантации и является основным механизмом аллораспознавания, запускающим хроническое отторжение [28].

По данным литературы, на фоне иммуносупрессии иммунные клетки были обнаружены только у 16% пациентов, перенесших кератопластику, что может свидетельствовать о том, что применение кортикостероидных глазных капель или системной иммуносупрессии может снизить количество иммунных клеток в трансплантатах [29]. Следовательно, обнаружение иммунных клеток *in vivo* может иметь большое клиническое значение для своевременной диагностики и разработки оптимальных алгоритмов лечения.

ВЫВОДЫ

1. Конфокальная микроскопия роговицы – современный неинвазивный метод, позволяющий провести прижизненную оценку функционального и морфологического состояния роговой оболочки в динамике.

2. Анализ КМР у пациентов с реакцией отторжения трансплантата свидетельствует о резком повышении количества и степени активности ДК, коррелирующей с силой иммунной реакции, по сравнению с глазами с прозрачным приживлением трансплантата. Выявлены признаки несостоятельности эндотелия с низкой плотностью эндотелиальных клеток и плеоморфизмом, повышение светорассеяния и гиперрефлексивность стромы вследствие ее отека.

3. В комплексе диагностических мер конфокальная микроскопия роговицы может выступать в качестве метода ранней диагностики реакции отторжения трансплантата, определения тяжести патологического процесса, а также контроля эффективности и безопасности проводимого лечения.



Поступила / Received 15.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.12.2021

Принята в печать / Accepted 03.12.2021

Список литературы / References

1. Coster D., Williams K. Transplantation of the cornea. *Med J Aust.* 1992;157(6):405–408. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1992.tb137253.x>.
2. George A., Larkin D. Corneal Transplantation: The Forgotten Graft. *Amer J Transp.* 2004;4(5):678–685. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00417.x>.
3. Oliva M., Gulati M., Schottman T. Turning the tide of corneal blindness. *Ind J Ophthalmol.* 2012;60(5):423. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00417.x>.
4. Jerry Y., Niederkorn J.Y., Larkin D.P. Immune Privilege of Corneal Allografts. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(3):162–171. <https://doi.org/10.3109/09273948.2010.486100>.
5. Труфанов С.В., Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Сурнина З.В., Пивин Е.А., Каспарова Е.А. Антиангиогенная терапия при кератопластике высокого риска. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(4):11–18. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604111>.
6. Труфанов С.В., Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Сурнина З.В., Пивин Е.А., Каспарова Е.А. Antiangiogenic therapy in high-risk keratoplasty. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2020;136(4):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604111>.
7. Shapiro M.B., Mandel M.R., Krachmer J.H. Rejection. In: Bright B. (ed.). *Corneal Surgery, Theory, Technique and Tissues.* 2nd ed. St. Louis: CV Mosby; 1997, pp. 254–268.
8. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Саловарова Е.П., Крахмалева Д.А. Факторы риска, клинические проявления, методы профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(6):108–116. <https://doi.org/10.17116/oftalma20161326108-116>.
9. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Саловарова Е.П., Крахмалева Д.А. Risk factors, clinical presentations, prevention, and treatment of corneal graft rejection. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2016;132(6):108–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma20161326108-116>.
10. Panda A., Vanathi M., Kumar A., Dash Y., Priya S. Corneal Graft Rejection. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(4):375396. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.04.008>.
11. Monnerau C., Bruinsma M., Ham L., Baydoun L., Oellerich S., Melles G.R. Endothelial cell changes as an indicator for upcoming allograft rejection following descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:485–495. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.05.030>.
12. Benetz B., Lass J., Gal R., Sugar A., Menegay H., Dontchev M. et al. Endothelial Morphometric Measures to Predict Endothelial Graft Failure After Penetrating Keratoplasty. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(5):601. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1693>.
13. Liu Y., Lwin N., Chan N., Mehta J. Use of Anterior Segment Optical Coherence Tomography to Predict Corneal Graft Rejection in Small Animal Models. *Inves Ophthalmol Visual Science.* 2014;55(10):6736–6741. <https://doi.org/10.1167/iov.14-14475>.
14. Abou Shousha M., Yoo S., Sayed M., Edelstein S., Council M., Shah R. et al. In Vivo Characteristics of Corneal Endothelium/Descemet Membrane Complex for the Diagnosis of Corneal Graft Rejection. *Amer J Ophthalmol.* 2017;178:27–37. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.02.026>.
15. Chirapapaian C., Abbouda A., Jamali A., Müller R.T., Cavalcanti B.M., Colon C. et al. In Vivo Confocal Microscopy Demonstrates Increased Immune Cell Densities in Corneal Graft Rejection Correlating With Signs and Symptoms. *Am J Ophthalmol.* 2019;203:26–36. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.02.013>.
16. Resch M., Marsovszky L., Németh J., Bocskai M., Kovács L., Balog A. Dry Eye and Corneal Langerhans Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *J Ophthalmol.* 2015;2015:1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/543835>.
17. Shtein R., Kelley K., Musch D., Sugar A., Mian S. In Vivo Confocal Microscopic Evaluation of Corneal Wound Healing After Femtosecond Laser-Assisted Keratoplasty. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina.* 2012;43(3):205–213. <https://doi.org/10.3928/15428877-20120209-01>.
18. Tham V.M., Abbott R.L. Corneal graft rejection: recent updates. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:105–113. <https://doi.org/10.1097/00004397-200201000-00015>.
19. Kheirah A., Rahimi Darabad R., Cruzat A., Hajrasouliha A., Witkin D., Wong N. et al. Corneal Epithelial Immune Dendritic Cell Alterations in Subtypes of Dry Eye Disease: A Pilot In Vivo Confocal Microscopic Study. *Investig Ophthalmol Visual Science.* 2015;56(12):7179. <https://doi.org/10.1167/iov.15-17433>.
20. Chidambaranathan G., Mathews S., Panigrahi A., Mascarenhas J., Prajna N., Muthukkaruppan V. In vivo Confocal Microscopic Analysis of Limbal Stroma in Patients With Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea.* 2015;34(11):1478–1486. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000593>.
21. Müller R., Abedi F., Cruzat A., Witkin D., Baniasadi N., Cavalcanti B. et al. Degeneration and Regeneration of Subbasal Corneal Nerves after Infectious Keratitis. *Ophthalmology.* 2015;122(11):2200–2209. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.047>.
22. Hamrah P., Sahin A., Dastjerdi M., Shahatit B., Bayhan H., Dana R. et al. In Vivo Confocal Microscopic Changes of the Corneal Epithelium and Stroma in Patients With Herpes Zoster Ophthalmicus. *Amer J Ophthalmol.* 2015;159(6):1036–1044.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.03.003>.
23. Niederer R., Sherwin T., McGhee C. In Vivo Confocal Microscopy of Subepithelial Infiltrates in Human Corneal Transplant Rejection. *Cornea.* 2007;26(4):501–504. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3180318107>.
24. Hamrah P., Dana M.R. Corneal antigen-presenting cells. *Chem Immunol Allergy.* 2007;92:58–70. <https://doi.org/10.1159/000099254>.

23. Hamrah P., Liu Y., Zhang Q., Dana M. The Corneal Stroma Is Endowed with a Significant Number of Resident Dendritic Cells. *Investig Ophthalmol Visual Science*. 2003;44(2):581. <https://doi.org/10.1167/iops.02-0838>.
24. Zhivov A., Stave J., Vollmar B., Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(10):1056–1061. <https://doi.org/10.1007/s00417-004-1075-8>.
25. Eckard A., Stave J., Guthoff R. In Vivo Investigations of the Corneal Epithelium With the Confocal Rostock Laser Scanning Microscope (RLSM). *Cornea*. 2006;25(2):127–131. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000170694.90455.f7>.
26. Hadden O., Patel D., Gray T., Morris A., Ring C. Multifocal lamellar keratitis following laser in situ keratomileusis. *J Cat Refr Surg*. 2007;33(1):144–147. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.07.043>.
27. Alsuhaibani A., Sutphin J., Wagoner M. Confocal Microscopy of Subepithelial Infiltrates Occurring After Epidemic Keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2006;25(7):778–780. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000220773.04155.7a>.
28. Hattori T., Takahashi H., Dana R. Novel Insights Into the Immunoregulatory Function and Localization of Dendritic Cells. *Cornea*. 2016;35(1 Suppl.):49–54. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001005>.
29. Wang D., Song P., Wang S., Sun D., Wang Y., Zhang Y., Gao H. Laser Scanning In Vivo Confocal Microscopy of Clear Grafts after Penetrating Keratoplasty. *BioMed Res Inter*. 2016;2016:1–6. <https://doi.org/10.1155/2016/5159746>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Крахмалева Д.А., Сурнина З.В., Маложен С.А.

Написание текста – Крахмалева Д.А.

Обзор литературы – Крахмалева Д.А.

Перевод на английский язык – Крахмалева Д.А.

Анализ материала – Крахмалева Д.А., Сурнина З.В.

Статистическая обработка – Крахмалева Д.А., Гамидов А.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Daria A. Krakhmaleva, Zoya V. Surnina, Sergey A. Malzhoen

Text development – Daria A. Krakhmaleva

Literature review – Daria A. Krakhmaleva

Translation into English – Daria A. Krakhmaleva

Material analysis – Daria A. Krakhmaleva, Zoya V. Surnina

Statistical processing – Daria A. Krakhmaleva, Alibek A. Gamidov

Информация об авторах:

Крахмалева Дарья Александровна, младший научный сотрудник отдела оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; eskess@mail.ru

Сурнина Зоя Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; MEDZOE@yandex.ru

Маложен Сергей Андреевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; smalozhen@mail.ru

Гамидов Алибек Абдулмуталимович, д.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; algam@bk.ru

Information about the authors:

Daria A. Krakhmaleva, Junior Research Associate, Department of Ocular Media, Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; eskess@mail.ru

Zoya V. Surnina, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Ocular Media, Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; MEDZOE@yandex.ru

Sergey A. Malzhoen, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Department of Anterior Segment Reconstruction, Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; smalozhen@mail.ru

Alibek A. Gamidov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; algam@bk.ru

Оценка состояния височно-нижнечелюстного сустава методами двухмерного ультразвукового сканирования и доплерографии у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта

Э.М. Чапанова¹, М.А. Иконникова^{1✉}, marishka8.soboleva@yandex.ru, Г.Г. Иконников¹, С.Н. Ермольев¹, О.О. Янушевич¹, И.О. Мержоев¹, А.Н. Хитров², Г.К. Грызунова², Е.В. Черешнева², А.Н. Ферзаули³, З.М. Гатагажева⁴, Б.И. Тачиева²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Чеченский государственный университет; 364907, Россия, Чеченская Республика, Грозный, ул. Шерипова, д. 32

⁴ Ингушский государственный университет; 386001, Россия, Республика Ингушетия, Магас, проспект Идриса Зязикова, д. 7

Резюме

Введение. На сегодняшний день врачи-стоматологи все чаще выявляют изменения в височно-нижнечелюстном суставе у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта.

Цель исследования. Провести комплексную динамическую оценку состояния височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и регистрацию регионарного кровотока методом двухмерного ультразвукового сканирования для повышения эффективности диагностики воспалительных заболеваний пародонта.

Материалы и методы. В проведенное исследование вошли 2 группы пациентов: 1-ю группу (контрольную) составили 20 добровольцев в возрасте 20–25 лет; 2-ю группу составили 52 человека в возрасте 25–45 лет с хроническим пародонтитом средней степени. Для проведения УЗИ ВНЧС и ультразвуковой доплерографии использовался портативный ультразвуковой сканер LogicScan 128 с линейным ультразвуковым датчиком HL-10 с рабочей частотой от 5 до 12 МГц.

Результаты и обсуждение. У пациентов с хроническим пародонтитом средней степени при проведении ультразвукового исследования ВНЧС и измерении размеров суставной щели в состоянии относительного физиологического покоя были получены следующие значения: в переднем отделе – $2,3 \pm 0,5$ мм; в верхнем отделе – $1,6 \pm 0,6$ мм; в заднем отделе – $1,8 \pm 0,3$ мм. Также были проведены измерения площади суставного диска ВНЧС в различных положениях.

По данным УЗИ у пациентов с хроническим пародонтитом отмечается увеличение размеров суставной щели от 12,2 до 16,1% и увеличение площади суставного диска на величину от 17,1 до 36,7%. При оценке траектории суставного пути определяется задержка движения и заклинивание сустава.

Помимо этого, в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) были проведены расчеты скоростных и индексных показателей доплерографии наружных сонных и височных артерий.

Выводы. Современные диагностические методы УЗИ и доплеровского картирования, оценивающие гемодинамику и функциональное состояние ВНЧС, позволяют проводить раннюю диагностику изменений с целью предотвращения развития нарушений ВНЧС у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта.

Ключевые слова: пародонт, хронический пародонтит, височно-нижнечелюстной сустав, гемодинамика, ультразвуковое исследование, ультразвуковая доплерография сосудов, суставной путь

Для цитирования: Чапанова Э.М., Иконникова М.А., Иконников Г.Г., Ермольев С.Н., Янушевич О.О., Мержоев И.О., Хитров А.Н., Грызунова Г.К., Черешнева Е.В., Ферзаули А.Н., Гатагажева З.М., Тачиева Б.И. Оценка состояния ВНЧС методами двухмерного ультразвукового сканирования и доплерографии у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):118–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-118-123>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of the temporomandibular joint condition using two-dimensional ultrasound scanning and Doppler ultrasonography methods in patients with chronic inflammatory periodontal diseases

Eset M. Chapanova¹, Marina A. Ikonnikova^{1✉}, marishka8.soboleva@yandex.ru, Gennady G. Ikonnikov¹, Sergey N. Ermolev¹, Oleg O. Yanushevich¹, Ibragim O. Merzhoev¹, Alexander N. Khitrov², Galina K. Gryzunova², Yelizaveta V. Cheresheva², Ali N. Ferzauli³, Zareta M. Gatagazheva⁴, Bella I. Tachieva²

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Chechen State University; 3, Sheripov St., Chechen Republic, Grozny, 2364907, Russia

⁴ Ingush State University; 7, Idris Zyazikov Ave., Republic of Ingushetia, Magas, 386001, Russia

Abstract

Introduction. Currently, dentists are increasingly detecting changes in the temporomandibular joint in patients with chronic inflammatory periodontal disease.

Aim of the study. To carry out a comprehensive dynamic assessment of the temporomandibular joint (TMJ) condition and the registration of regional blood flow using two-dimensional ultrasound scanning to improve the efficiency of diagnostics of inflammatory periodontal diseases.

Materials and methods. The study included 2 groups of patients: group 1 (control) consisted of 20 volunteers aged 20–25; Group 2 consisted of 52 people aged 25–45 years with moderate chronic periodontitis. For TMJ ultrasound and Doppler ultrasound, a portable ultrasound scanner LogicScan 128 with an HL-10 linear ultrasound transducer with an operating frequency of 5 to 12 MHz was used.

Results and discussion. During ultrasound examination of the temporomandibular joint and measuring the size of the joint space in patients with moderate chronic periodontitis in a state of relative physiological rest, the following values were obtained: in the anterior region – 2.3 ± 0.5 mm; in the upper section – 1.6 ± 0.6 mm; in the posterior section – 1.8 ± 0.3 mm. We also measured the area of the temporomandibular joint disc in various positions. According to ultrasound data, an increase in the size of the joint space from 12.2 to 16.1% and an increase in the area of the articular disc by 17.1 to 36.7% were found in patients with chronic periodontitis. When assessing the trajectory of the articular track, motion delay and joint wedging are determined. In addition, in the color Doppler mapping (CDM) mode, the speed and index indicators of Doppler ultrasonography of the external carotid and temporal arteries were calculated.

Conclusions. Modern diagnostic methods of ultrasound and Doppler mapping, assessing the hemodynamics and functional state of the TMJ, allow early diagnosis of changes in order to prevent the development of TMJ disorders in patients with chronic inflammatory periodontal diseases.

Keywords: periodontium, chronic periodontitis, temporomandibular joint, hemodynamics, ultrasound, vascular Doppler ultrasound, articular track

For citation: Chapanova E.M., Ikonnikova M.A., Ikonnikov G.G., Ermoliev S.N., Yanushevich O.O., Merzhoev I.O., Khitrov A.N., Gryzunova G.K., Cheresheva Ye.V., Ferzauli A.N., Gatagazheva Z.M., Tachieva B.I. Assessment of the temporomandibular joint condition using two-dimensional ultrasound scanning and Doppler ultrasonography methods in patients with chronic inflammatory periodontal diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-118-123>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день врачи-стоматологи все чаще выявляют изменения в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС) у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта. Такие пациенты, помимо пародонтологических жалоб, отмечают дискомфортные ощущения в области ВНЧС (щелчки, ограничение в открывании рта, болезненность в жевательных мышцах и др.), что приводит к ухудшению качества их жизни [1–3].

По мнению ряда авторов, окклюзионные нарушения являются основным этиологическим фактором, приводящим к патологии височно-нижнечелюстного сустава [4].

Наиболее частыми причинами развития дисфункции ВНЧС являются нарушения окклюзии, снижение высоты нижнего отдела лица и изменение движения суставной головки ВНЧС [5–8].

Успех лечения таких пациентов не может основываться исключительно на данных клинического обследования. Он во многом зависит от результатов детального дополнительного исследования состояния ВНЧС с использованием различных современных диагностических технологий [9, 10].

Во многих научных работах проводилось сравнение различных методов диагностики нарушений височно-нижнечелюстного сустава (КТ, МРТ, электромиография и др.) с ультразвуковым исследованием (УЗИ). Таким образом, вышеуказанные методы диагностики по сравнению с УЗИ занимают продолжительное время исследования, оказывают ионизирующее или электромагнитное излучение, являются дорогостоящими и требующими сложного оборудования [11–16].

Многочисленные проведенные исследования доказывают, что УЗИ является доступным и информативным методом диагностики для выявления нарушений ВНЧС [17–20].

Динамическое увеличение распространенности нарушений ВНЧС у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта обосновывает изучение состояния ВНЧС методами ультразвуковой диагностики и является актуальным.

Цель исследования – провести комплексную динамическую оценку состояния височно-нижнечелюстного сустава и регистрацию регионарного кровотока методом двухмерного ультразвукового сканирования для повышения эффективности диагностики воспалительных заболеваний пародонта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенное исследование вошли 2 группы пациентов: 1-ю группу (контрольную) составили 20 добровольцев, из них 11 женщин и 9 мужчин в возрасте 20–25 лет с физиологической окклюзией, целостность зубных рядов не нарушена, пациенты без общесоматических заболеваний; 2-ю группу составили 52 человека, из них 35 женщин и 17 мужчин в возрасте 25–45 лет с хроническим пародонтитом средней степени тяжести с физиологической окклюзией, целостность зубных рядов не нарушена, пациенты без общесоматических заболеваний.

Для проведения УЗИ ВНЧС и ультразвуковой доплерографии использовался портативный ультразвуковой сканер LogicScan 128 с линейным ультразвуковым датчиком HL-10 с проникающей способностью 25 мм и рабочей частотой от 5 до 12 МГц. Измерения кровотока производили с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК). Данным методом проводили оценку гемодинамики наружной сонной и поверхностной височной артерий. Обработка данных проводилась в оригинальной программе EchoWave II.

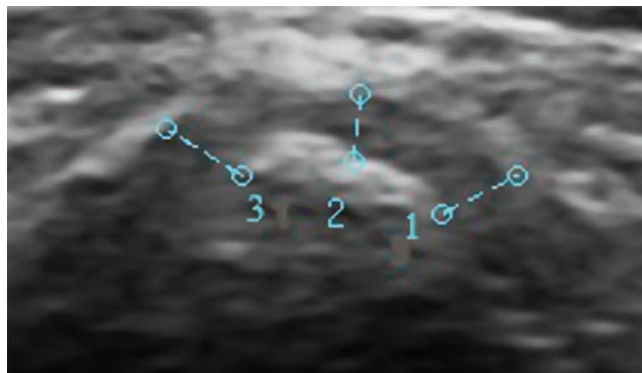
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении ультразвукового исследования ВНЧС в контрольной группе линейные измерения суставной щели в состоянии относительного физиологического покоя составили: в переднем отделе – $1,7 \pm 0,4$ мм; в верхнем отделе – $1,3 \pm 0,3$ мм; в заднем отделе – $1,6 \pm 0,2$ мм. Измерения суставной щели при полуоткрытом рте составляли: в переднем отделе – $1,4 \pm 0,3$ мм; в верхнем отделе – $1,6 \pm 0,4$ мм; в заднем отделе – $1,3 \pm 0,5$ мм. При линейных измерениях ВНЧС в положении максимально открытого рта были получены следующие данные: размер суставной щели в переднем отделе составил $1,3 \pm 0,2$ мм; в верхнем отделе – $1,8 \pm 0,3$ мм; в заднем отделе – $1,6 \pm 0,4$ мм. Также были проведены измерения площади суставного диска ВНЧС в различных положениях. В положении закрытого рта площадь (S) диска составила $0,026 \pm 0,003$ см², а его периметр (P) – $9,9 \pm 0,2$ мм. В положении полуоткрытого рта S диска составила $0,028 \pm 0,002$ см², а его P – $11,1 \pm 0,2$ мм, а в положении максимально открытого рта S диска составила $0,036 \pm 0,002$ см², а P – $12,1 \pm 0,1$ мм. При оценке траектории суставного пути отмечалось равномерное движение головки нижней челюсти по скату суставного бугорка височной кости, что свидетельствует о нормальном функционировании ВНЧС. В режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) были проведены расчеты скоростных и индексных показателей доплерографии наружной сонной и височной артерий. Так, линейная скорость в наружной сонной артерии составила $35,6 \pm 0,3$ см/с, а в височной артерии – $303,6 \pm 0,4$ см/с. Индекс пульсации (Pi), отражающий периферическое сопротивление сосудов в наружной сонной артерии, был равен $1,83 \pm 0,01$, в височной – $2,20 \pm 0,02$, а индекс резистентности (Ri), отражающий эластичность сосудов в наружной сонной артерии, был равен $0,85 \pm 0,02$, а в височной – $0,90 \pm 0,01$.

У пациентов второй группы с хроническим пародонтитом средней степени тяжести при проведении ультразвукового исследования ВНЧС и измерении размеров суставной щели в состоянии относительного физиологического покоя были получены следующие значения: в переднем отделе – $2,3 \pm 0,5$ мм; в верхнем отделе – $1,6 \pm 0,6$ мм; в заднем отделе – $1,8 \pm 0,3$ мм. Данные суставной щели при полуоткрытом рте составили: в переднем отделе – $1,6 \pm 0,4$ мм; в верхнем отделе – $1,2 \pm 0,3$ мм; в заднем отделе – $1,1 \pm 0,5$ мм. При линейных измерениях ВНЧС в положении максимально открытого рта были получены следующие данные: размер суставной щели в переднем отделе – $0,8 \pm 0,1$ мм; в верхнем отделе – $1,1 \pm 0,2$ мм; в заднем отделе – $1,2 \pm 0,5$ мм (рис. 1).

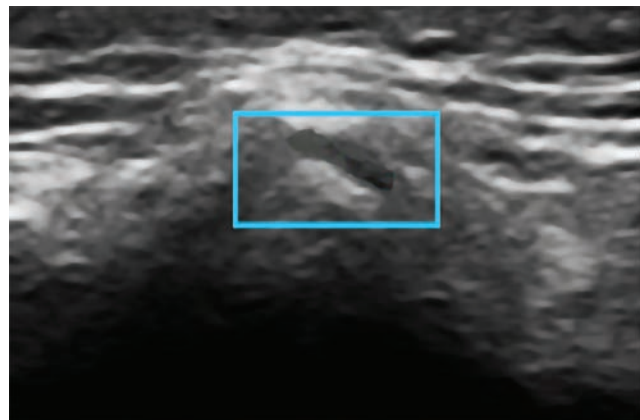
Также были проведены измерения площади суставного диска ВНЧС в различных положениях. В положении закрытого рта площадь (S) диска составила $0,031 \pm 0,002$ см², а его периметр – P = $12,5 \pm 0,2$ мм. В положении полуоткрытого рта S диска составила $0,036 \pm 0,001$ см², а его периметр – P = $11,3 \pm 0,3$ мм, а в положении максимально открытого рта S диска составила $0,044 \pm 0,003$ см², а его периметр – P = $12,6 \pm 0,2$ мм (рис. 2).

- **Рисунок 1.** Измерение размеров суставной щели
- **Figure 1.** Measuring the size of the joint space



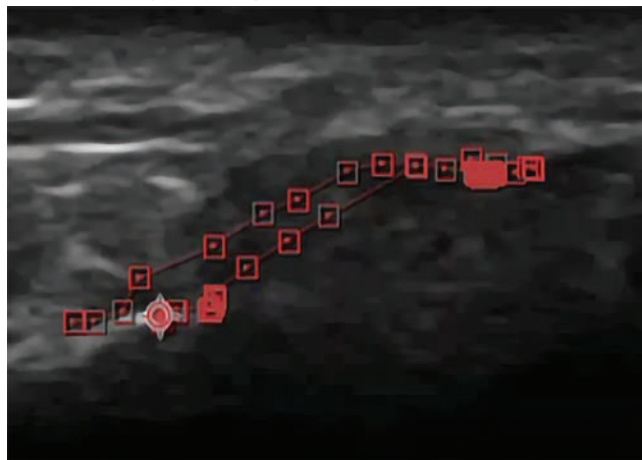
1 – передний отдел, 2 – верхний отдел, 3 – задний отдел
1 – anterior section, 2 – upper section, 3 – posterior section

- **Рисунок 2.** Определение площади суставного диска
- **Figure 2.** Determination of the area of the articular disc



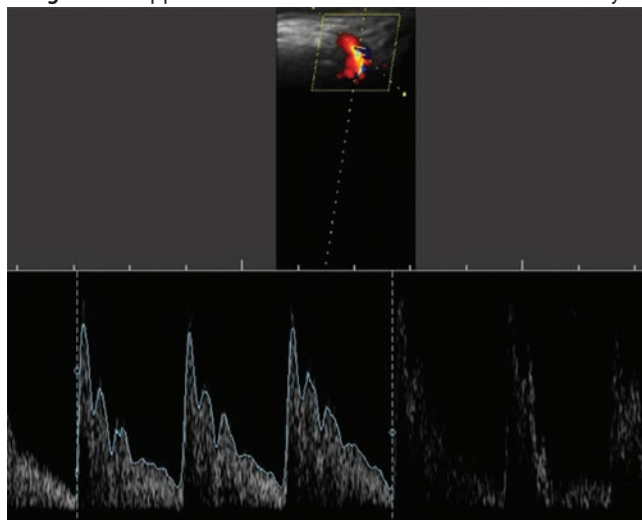
● **Рисунок 3.** Траектория движения головки ВНЧС по суставному пути

● **Figure 3.** Trajectory of movement of the head of the temporomandibular joint along the articular track



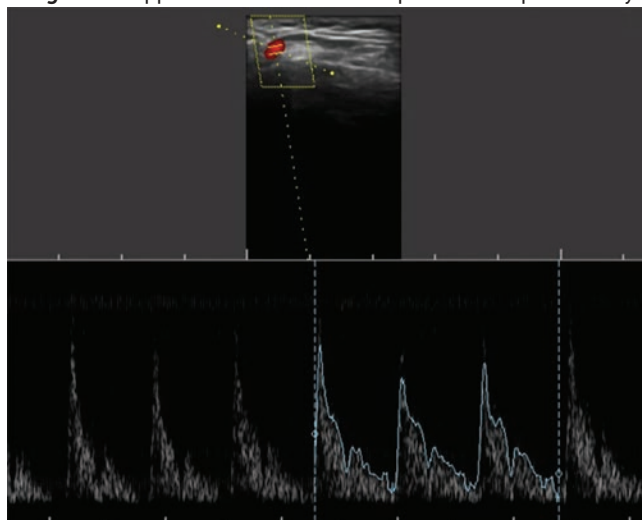
● **Рисунок 4.** Ультразвуковая доплерография наружной сонной артерии

● **Figure 4.** Doppler ultrasound of the external carotid artery



● **Рисунок 5.** Ультразвуковая доплерография поверхностной височной артерии

● **Figure 5.** Doppler ultrasound of the superficial temporal artery



По данным УЗИ у пациентов с хроническим пародонитом средней степени отмечается увеличение размеров суставной щели от 12,2 до 16,1% и увеличение площади суставного диска от 17,1 до 36,7%. При оценке траектории суставного пути определяется задержка движения и заклинивание сустава, что свидетельствует об изменениях состояния и функции ВНЧС (рис. 3).

Помимо этого, в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) были проведены расчеты скоростных и индексных показателей доплерографии наружных сонных и височных артерий (рис. 4, 5).

Так, максимальная линейная скорость поверхностной височной артерии у пациентов с хроническим пародонитом средней степени составила $67,4 \pm 0,2$ см/с, индекс пульсации (Pi), отражающий периферическое сопротивление сосудов, был равен $1,66 \pm 0,3$, а индекс резистентности (Ri), отражающий эластичность сосудов, был равен $3,75 \pm 0,2$. При исследовании наружной сонной артерии у пациентов с хроническим пародонитом средней степени максимальная линейная скорость и показатели индексов Pi и Ri были в пределах нормы. Однако данные ультразвуковой доплерографии в режиме ЦДК у пациентов с хроническим пародонитом средней степени говорят об изменении параметров регионарного кровотока. Так, максимальная систолическая линейная скорость поверхностной височной артерии увеличилась на 33,4%, индекс периферического сопротивления увеличился на 25,7%, а индекс эластичности сосудов оставался примерно на том же уровне, что свидетельствует о функциональных изменениях гемодинамики в сосудах, питающих ВНЧС.

ВЫВОДЫ

По полученным данным УЗИ ВНЧС у пациентов с хроническим пародонитом средней степени выявлено увеличение размеров суставной щели и площади суставного диска, а также отмечаются нарушения траектории и задержка движения головки ВНЧС по суставному пути вследствие заклинивания сустава, что свидетельствует об изменениях состояния и функции ВНЧС.

При анализе результатов функциональных исследований УЗДГ у пациентов с хроническим пародонитом средней степени были получены следующие закономерности: в зоне наружной сонной артерии основные показатели гемодинамики были в пределах нормы, однако в зоне поверхностной височной артерии наблюдались увеличение линейной скорости и отклонение индексов Пурсело и Гослинга, что характеризует наличие изменений регионарного кровотока в области ВНЧС.

Современные диагностические методы УЗИ и доплеровского картирования, оценивающие гемодинамику и функциональное состояние ВНЧС, позволяют проводить раннюю диагностику изменений с целью предотвращения развития нарушений ВНЧС у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта. MC

Поступила / Received 01.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2021
Принята в печать / Accepted 15.07.2021

Список литературы

- Брагин Е.А., Долгалева А.А., Брагарева Н.В. Особенности обследования и лечения пациентов с целостными зубными рядами и окклюзионными нарушениями. *Фундаментальные исследования*. 2014;(2):44–47. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33541>.
- Антоник М.М. Виртуально-реальная методика диагностики, планирования и ортопедического лечения больных с окклюзионными нарушениями, осложненными мышечно-суставной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. *Российский стоматологический журнал*. 2012;(1):17–21. Режим доступа: <https://rjdentistry.com/1728-2802/article/view/39018>.
- Tvrđy P, Heinz P, Pink R. Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(1):31–34. <https://doi.org/10.5507/bp.2013.026>.
- Kundu H, Basavaraj P, Kote S, Singla A, Singh S. Assessment of TMJ Disorders Using Ultrasonography as a Diagnostic Tool: A Review. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12):3116–3120. <https://doi.org/10.7860/ICDR/2013/6678.3874>.
- Лебенденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Антоник М.М., Ступников А.А. Клинические методы диагностики функциональных нарушений зубочелюстной системы. 2-е изд. М.: Медпресс-информ; 2008. 112 с.
- Костина И.Н., Кочмашева В.В. Ультразвуковая визуализация височно-нижнечелюстного сустава в норме. *Проблемы стоматологии*. 2016;(2):95–101. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2016-12-2-95-101>.
- Васильев А.Ю. (ред.). *Лучевая диагностика в стоматологии: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 288 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970413494.html>.
- Жулев Е.Н., Ершов П.Э., Ершова О.А. Топографическая анатомия головок нижней челюсти у пациентов с мышечно-суставной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и аномалиями прикуса. *Вятский медицинский вестник*. 2017;(3):96–99. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/topograficheskaya-anatomiya-golovok-nizhney-chelyusti-u-patsientov-s-myshechno-sustavnoy-disfunktsiy-visochno-nizhnechelyustnogo>.
- Talmaceanu D, Lenghel L.M., Bolog N, Popa Stanila R, Buduru S, Leucuta D.C. et al. High-resolution ultrasonography in assessing temporomandibular joint disc position. *Med Ultrason*. 2018;1(1):64–70. <https://doi.org/10.11152/mu-1025>.
- Wieckiewicz M, Grychowska N, Wojciechowski K, Pelc A, Augustyniak M, Sleboda A, Zietek M. Prevalence and correlation between TMD based on RDC/TMD diagnoses, oral parafunctions and psychoemotional stress in Polish university students. *Biomed Res Int*. 2014;2014:472346. <https://doi.org/10.1155/2014/472346>.
- Jank S, Rudisch A, Bodner G, Brandlmaier I, Gerhard S, Emshoff R. High-resolution ultrasonography of the TMJ: helpful diagnostic approach for patients with TMJ disorders? *J Craniomaxillofac Surg*. 2001;29(6):366–371. <https://doi.org/10.1054/jcms.2001.0252>.
- Venetis G, Pilavaki M, Triantafyllidou K, Papachristodoulou A, Lazaridis N, Palladas P. The value of magnetic resonance arthrography of the temporomandibular joint in imaging disc adhesions and perforations. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011;40(2):84–90. <https://doi.org/10.1259/dmfr/13255885>.
- Seemann R, Czerny C, Schicho K, Undt G, Piehslinger E, Ewers R, Wagner A. Pseudodynamic MRI differs from natural opening of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(3):371–378. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.02.003>.
- Cakir-Ozkan N, Sarikaya B, Erkorkmaz U, Aktürk Y. Ultrasonographic evaluation of disc displacement of the temporomandibular joint compared with magnetic resonance imaging. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):1075–1080. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.08.010>.
- Dong X.Y., He S., Zhu L., Dong T.Y., Pan S.S., Tang L.J., Zhu Z.F. The diagnostic value of high-resolution ultrasonography for the detection of anterior disc displacement of the temporomandibular joint: a meta-analysis employing the HSROC statistical model. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(7):852–858. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.012>.
- Шахметова О.А., Синицина Т.М. Междисциплинарный подход к лечению мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава с выраженным болевым синдромом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(2):46–49. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-46-49>.
- Habashi H, Eran A, Blumenfeld I, Gaitini D. Dynamic High-Resolution Sonography Compared to Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Temporomandibular Joint Disk Displacement. *J Ultrasound Med*. 2015;34(1):75–82. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.1.75>.
- Razek A.A., Al Mahdy Al Belasy F., Ahmed W.M., Haggag M.A. Assessment of articular disc displacement of temporomandibular joint with ultrasound. *J Ultrasound*. 2015;18(2):159–163. <https://doi.org/10.1007/s40477-014-0133-2>.
- Бекреев В.В., Иванов С.Ю., Буренчев Д.В., Груздева Т.А., Юркевич Р.И., Гарамян Б.Г. Применение ультразвукового метода исследования в комплексной диагностике внутренних нарушений ВНЧС. *Медицинский алфавит*. 2016;4(29):37–41. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28300736>.
- Долгалева А.А., Уманская Ю.Н. Влияние дисплазии соединительной ткани на возникновение дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013;(4):65–68. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2013.08043>.

References

- Bragin E.A., Dolgaleva A.A., Bragareva N.V. Features of examination and treatment of patients with complete dentition and occlusive disorders. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*. 2014;(2):44–47. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33541>.
- Antonik M.M. A virtual-real technique for diagnostics, planning and orthopedic treatment of patients with occlusive disorders complicated by musculo-articular dysfunction of the temporomandibular joint. *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal = Russian Dental Journal*. 2012;(1):17–21. (In Russ.) Available at: <https://rjdentistry.com/1728-2802/article/view/39018>.
- Tvrđy P, Heinz P, Pink R. Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(1):31–34. <https://doi.org/10.5507/bp.2013.026>.
- Kundu H, Basavaraj P, Kote S, Singla A, Singh S. Assessment of TMJ Disorders Using Ultrasonography as a Diagnostic Tool: A Review. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12):3116–3120. <https://doi.org/10.7860/ICDR/2013/6678.3874>.
- Lebedenko I.Yu., Arutyunov S.D., Antonik M.M., Stupnikov A.A. *Clinical methods for the diagnosis of functional disorders of the dentition*. 2nd ed. Moscow: Medpress-inform; 2008. 112 p. (In Russ.)
- Kostina I.N., Kochmasheva V.V. Ultrasound imaging of the temporomandibular joint is normal. *Problemy stomatologii = Dentistry Problems*. 2016;(2):95–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2016-12-2-95-101>.
- Vasiliev A.U. (ed.). *Radiation diagnostics in dentistry: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 288 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970413494.html>.
- Zhulev E.N., Ershov P.E., Ershova O.A. Topographic anatomy of the heads of the mandible in patients with musculo-articular dysfunction of the temporomandibular joint and malocclusion. *Vyatskiy medicinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin*. 2017;(3):96–99. (In Russ.) Available at: <https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/2/No%203%2855%20%29%2C%202017>.
- Talmaceanu D, Lenghel L.M., Bolog N, Popa Stanila R, Buduru S, Leucuta D.C. et al. High-resolution ultrasonography in assessing temporomandibular joint disc position. *Med Ultrason*. 2018;1(1):64–70. <https://doi.org/10.11152/mu-1025>.
- Wieckiewicz M, Grychowska N, Wojciechowski K, Pelc A, Augustyniak M, Sleboda A, Zietek M. Prevalence and correlation between TMD based on RDC/TMD diagnoses, oral parafunctions and psychoemotional stress in Polish university students. *Biomed Res Int*. 2014;2014:472346. <https://doi.org/10.1155/2014/472346>.
- Jank S, Rudisch A, Bodner G, Brandlmaier I, Gerhard S, Emshoff R. High-resolution ultrasonography of the TMJ: helpful diagnostic approach for patients with TMJ disorders? *J Craniomaxillofac Surg*. 2001;29(6):366–371. <https://doi.org/10.1054/jcms.2001.0252>.
- Venetis G, Pilavaki M, Triantafyllidou K, Papachristodoulou A, Lazaridis N, Palladas P. The value of magnetic resonance arthrography of the temporomandibular joint in imaging disc adhesions and perforations. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011;40(2):84–90. <https://doi.org/10.1259/dmfr/13255885>.
- Seemann R, Czerny C, Schicho K, Undt G, Piehslinger E, Ewers R, Wagner A. Pseudodynamic MRI differs from natural opening of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(3):371–378. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.02.003>.
- Cakir-Ozkan N, Sarikaya B, Erkorkmaz U, Aktürk Y. Ultrasonographic evaluation of disc displacement of the temporomandibular joint compared with magnetic resonance imaging. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):1075–1080. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.08.010>.
- Dong X.Y., He S., Zhu L., Dong T.Y., Pan S.S., Tang L.J., Zhu Z.F. The diagnostic value of high-resolution ultrasonography for the detection of anterior disc displacement of the temporomandibular joint: a meta-analysis employing the HSROC statistical model. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(7):852–858. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.012>.
- Shahmetova O.A., Sinicina T.M. An interdisciplinary approach to the treatment of muscular-articular dysfunction of the temporomandibular joint with severe pain. *Neurologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(2):46–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-46-49>.
- Habashi H, Eran A, Blumenfeld I, Gaitini D. Dynamic High-Resolution Sonography Compared to Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis

- of Temporomandibular Joint Disk Displacement. *J Ultrasound Med.* 2015;34(1):75–82. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.1.75>.
18. Razek A.A., Al Mahdy Al Belasy F., Ahmed W.M., Haggag M.A. Assessment of articular disc displacement of temporomandibular joint with ultrasound. *J Ultrasound.* 2015;18(2):159–163. <https://doi.org/10.1007/s40477-014-0133-2>.
 19. Bekreev V.V., Ivanov S.Yu., Burenchev D.V., Gruzdeva T.A., Yurkevich R.I., Garamyan B.G. Application of the ultrasound method of research in the complex diagnosis of internal disorders of the temporomandibular joint. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2016;4(29):37–41. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28300736>.
 20. Dolgalev A.A., Umanskaya U.N. The influence of the connective tissue dysplasia at the occurrence of dysfunction of the temporo-mandibular joint. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2013;4(4):65–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2013.08043>.

Информация об авторах:

Чапанова Эсет Мусаевна, ординатор 1-го года, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0465-7790>; Chapanova.asya@gmail.com

Иконникова Марина Александровна, аспирант кафедры пародонтологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7098-2001>; marishka8.soboleva@yandex.ru

Иконников Геннадий Геннадьевич, к.м.н., ассистент кафедры пародонтологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4752-8676>; bumer7610@mail.ru

Ермолев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры пародонтологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4219-3547>; ermolejev_s@mail.ru

Янушевич Олег Олегович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пародонтологии, заслуженный врач РФ, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4293-8465>; Mail@msmsu.ru

Мержоев Ибрагим Османович, студент 6-го курса, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5664-3978>; merzhoev_wolf@mail.ru

Хитров Александр Николаевич, к.м.н., доцент кафедры патологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3977-0980>; ankhitrov@yandex.ru

Грызунова Галина Константиновна, к.б.н., доцент кафедры биохимии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3821-3779>; galinagryzunova49@mail.ru

Черешнева Елизавета Васильевна, к.м.н., доцент кафедры гистологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1046-6336>; yelizaveta.new@mail.ru

Ферзаули Али Нохчиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Чеченский государственный университет; 364907, Россия, Чеченская Республика, Грозный, ул. Шерипова, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-9200-3078>; ferzauli@yandex.ru

Гатагжева Зарета Магомедовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Ингушский государственный университет; 386001, Россия, Республика Ингушетия, Магас, проспект Идриса Зязикова, д. 7; <https://orcid.org/0000-0001-8067-378X>; zareta1@list.ru

Тачиева Белла Исаевна, ассистент кафедры патологии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2677-0057>; bella_tachieva@mail.ru

Information about the authors:

Eset M. Chapanova, 1st Year Intern, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0465-7790>; Chapanova.asya@gmail.com

Marina A. Ikonnikova, Postgraduate Student, Department of Periodontology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7098-2001>; marishka8.soboleva@yandex.ru

Gennady G. Ikonnikov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Periodontology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4752-8676>; bumer7610@mail.ru

Sergey N. Ermolev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Periodontology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4219-3547>; ermolejev_s@mail.ru

Oleg O. Yanushevich, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Periodontology, Honored Doctor of the Russian Federation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4293-8465>; Mail@msmsu.ru

Ibragim O. Merzhoev, 6th Year Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5664-3978>; merzhoev_wolf@mail.ru

Alexander N. Khitrov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3977-0980>; ankhitrov@yandex.ru

Galina K. Gryzunova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biochemistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3821-3779>; galinagryzunova49@mail.ru

Yelizaveta V. Cheresheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Histology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1046-6336>; yelizaveta.new@mail.ru

Ali N. Ferzauli, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Chechen State University; 3, Sheripov St., Chechen Republic, Grozny, 364907, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9200-3078>; ferzauli@yandex.ru

Zareta M. Gatagazheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ingush State University; 7, Idris Zyazikov Ave., Republic of Ingushetia, Magas, 386001, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8067-378X>; zareta1@list.ru

Bella I. Tachieva, Assistant of Department of Human Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2677-0057>; bella_tachieva@mail.ru

Беременность и роды у женщин из числа коренных малочисленных народов Севера в условиях урбанизации

Л.А. Черус¹, <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>, lcheus@mail.ru

А.В. Соловьева², <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

В.Г. Соловьев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4870-2282>, vg.solovyev@hmgma.ru

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Резюме

Введение. Данные о состоянии здоровья населения коренных малочисленных народов Севера (КМНС) ханты и манси, мигрировавших в город и изменивших традиционный кочевой образ жизни, малочисленны и несистематизированы.

Цель исследования. Изучить течение беременности и родов у КМНС, мигрировавших и проживающих в городе Ханты-Мансийске, Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Выявлено увеличение частоты гинекологических болезней: нарушений менструального цикла (38,5%), воспалительных заболеваний шейки матки (42,3%) и воспалительной болезни матки (19,2%). У половины наблюдаемых женщин были гастриты (50%), холециститы (51,9%), у каждой четвертой – цистит (23,1%). Железодефицитная анемия (ЖДА) была диагностирована у каждой третьей (30,8%). Беременность у женщин исследуемой когорты часто осложнялась ранним токсикозом, ЖДА, гестационным сахарным диабетом, угрожающими преждевременными родами. Родовой процесс у беременных из числа КМНС, проживающих в городе, нередко осложнялся аномалиями родовой деятельности, показаниями к экстренному оперативному родоразрешению. Требуется дальнейшее изучение состояния здоровья КМНС и разработка программы оздоровления.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировано течение беременности, родов и послеродового периода у 168 женщин, отобранных методом сплошной выборки. Обследованы женщины из числа КМНС ханты и манси, проживающие в пгт Березово, на стойбищах и в Ханты-Мансийске. Статистическая обработка выполнялась в пакете программ SPSS, Statistica 8.0, а также с использованием пакета анализа Microsoft Excel.

Результаты. Полученные данные показали, что наименьшее количество отклонений в состоянии здоровья было у женщин из числа КМНС, проживающих на селе и на стойбищах и ведущих традиционный кочевой образ жизни. Течение беременности редко имело осложнения и у 100% женщин завершилось самопроизвольными родами в срок.

Заключение. Урбанизация женщин из числа КМНС неблагоприятно влияет на состояние соматического и репродуктивного здоровья, характеризующегося высокой частотой гинекологических болезней, осложнений беременности, аномалий родовой деятельности и оперативного родоразрешения.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье ханты и манси, железодефицитная анемия у беременных, гестационный сахарный диабет, аномалии родовой деятельности, кесарево сечение

Для цитирования: Черус Л.А., Соловьева А.В., Соловьев В.Г. Беременность и роды у женщин из числа коренных малочисленных народов Севера в условиях урбанизации. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):124–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-124-130>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pregnancy and childbirth in women from among the indigenous minorities of the North in the context of urbanization

Larisa A. Cherus¹, <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>, lcheus@mail.ru

Alina V. Solovyeva², <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Vladimir G. Soloviev¹, <https://orcid.org/0000-0003-4870-2282>, vg.solovyev@hmgma.ru

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, 628011, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Data on the health status of the population of the indigenous small-numbered peoples of the North of Khanty and Mansi, who migrated to the city and changed the traditional nomadic way of life, are few and not systematized.

The aim of the study was to study the course of pregnancy and childbirth among the indigenous peoples of the north who migrated and live in the city of Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra. An increase in the frequency of gynecological diseases was revealed: menstrual irregularities (in 38.5%), inflammatory diseases of the cervix (in 42.3%) and inflammatory diseases of the uterus (in 19.2%). Half of the observed women had gastritis (50%), cholecystitis (51.9%), every fourth cystitis (23.1%), anemia was diagnosed in every third in 30.8%. Pregnancy in women of the study cohort was often complicated by early toxemia, anemia, gestational diabetes mellitus, threatening premature birth. Childbirth in pregnant women from among the indigenous small peoples of the north living in the city was complicated by anomalies in labor, indications for emergency operative delivery. This requires further study of the health status of the indigenous peoples of the north and the development of a health improvement program.

Materials and methods. The course of pregnancy, childbirth and the postpartum period was retrospectively analyzed in 168 women selected by the continuous sampling method. Women from the Khanty and Mansi KMNS living in the village of Berezhovo, in the camps and in Khanty-Mansiysk were examined. Statistical processing was performed in the software package SPSS, Statistica 8.0, as well as using the Microsoft Excel analysis package.

Results. The results of the study showed that the least number of deviations in the state of health were among women from the number of KMNS living in the village and in the camps and leading a traditional nomadic lifestyle. The course of pregnancy rarely had complications and 100% of women ended in spontaneous labor on time.

Conclusion. The urbanization of women from among the indigenous small-numbered peoples of the north has an adverse effect on the state of somatic and reproductive health, characterized by a high frequency of gynecological diseases, pregnancy complications, labor anomalies and operative delivery.

Keywords: reproductive health of khanty and mansi, iron deficiency anemia in pregnant women, gestational diabetes mellitus, abnormalities of birth activities, caesarean section

For citation: Chegus L.A., Solovyeva A.V., Solovov V.G. Pregnancy and childbirth in women from among the indigenous minorities of the North in the context of urbanization. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-124-130>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В период нефтегазового освоения Западной Сибири в 70–80-е гг. прошлого столетия произошла массовая миграция – приток населения в Ханты-Мансийский автономный округ – Югру, а также переселение людей из сельской местности в города [1]. В среде коренных народов сезонные и круглогодичные передвижения, связанные с хозяйственными циклами кочевого населения, являются традиционными [2]. Однако коренные малочисленные народы Севера (КМНС) ханты и манси, исторически ведущие традиционный кочевой образ жизни, в результате начавшегося промышленного освоения природных ресурсов, строительства новых городов, поселений, были поставлены перед выбором: отказаться от привычного уклада и переселиться в города или оставаться кочевниками [3]. Также в результате миграционных потоков [4, 5] в сотни раз увеличилось количество пришлого населения – русских, украинцев, татар, башкир и представителей других национальностей, не адаптированных эволюционно к условиям Крайнего Севера, а также их потомков, родившихся и выросших здесь [6]. Многочисленные исследования отразили особенности состояния здоровья пришлого населения в экстремальных условиях¹ [7–9].

Однако данные о состоянии здоровья населения КМНС ханты и манси, мигрировавших в город и изменивших традиционный кочевой образ жизни, малочисленны.

Учитывая, что нами в предыдущем исследовании было выявлено увеличение частоты неблагоприятных перинатальных исходов (преждевременных родов и рождения маловесных детей) у КМНС, мигрировавших в город [10], **целью исследования** явилось изучение течения беременности и родов у КМНС, мигрировавших и проживающих в Ханты-Мансийске, Ханты-Мансийском автономном округе – Югре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализировано течение беременности, родов и послеродового периода у 34 женщин ханты и манси (1-я группа), проживающих в селах Ханты-Мансийского района, и у 52, проживающих в городе (2-я группа). В 3-ю группу вошли 82 женщины из числа пришлого населения (русские). Для решения поставленной задачи был проанализирован акушерско-гинекологический и общий анамнез, уточнено наличие хронических заболеваний, проведены клинико-лабораторные исследования, анализ течения беременности и родов, изучены перинатальные исходы.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ SPSS, Statistica 8.0, а также в Microsoft Excel. Использовались программы дескриптивной статистики, сравнение показателей трех групп по χ^2 Пирсона. Критерии считались значимыми при $p < 0,05$. Для описания количественных данных использовались описание в виде Me (Q1–Q3), однофакторный дисперсионный анализ множественных сравнений с поправкой по Бонферрони

¹ Зуевская Т.В. Особенности течения и терапии хронических обструктивных заболеваний легких в условиях урбанизированного Севера: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 2011.

($p = 0,05/n$, где n – число сравнений). Число пар сравнения рассчитывается по формуле $m = n(n - 1)/2$, где n – количество групп ($m = 3(3 - 1)/2$, $m = 3$). Критерии считались значимыми при $p = 0,016$ ($p = 0,05/3$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст у беременных женщин из числа КМНС, проживающих на селе (группа 1) составлял 31,2 (23,11–34,18) года, в группе КМНС, проживающих в городе (группа 2), – 29,8 (24,32–33,61) и у пришедших беременных женщин (группа 3) – 33,2 (24,33–35,24) года.

Ростовые параметры в группе КМНС, проживающих на селе, составляли 151,8 см (153,64–156,10), в группе КМНС, проживающих в городе, – 159,6 см (156,17–161,25), у женщин из числа пришедшего населения – 164,1 см (162,82–169,12). Масса тела до беременности у КМНС, проживающих на селе, составляла 56,1 кг (52,15–60,11), и она была статистически значимо меньше, чем в группе КМНС, проживающих в городе – 69,1 кг (58,12–76,31) и, соответственно, у пришедшего населения – 67,9 кг (62,53–78,12) ($1-3 < 0,001$).

Значительно чаще браки были официально зарегистрированы у жительниц города – как КМНС, так и пришедших: у 88,5 и 80,5% женщин соответственно. В группе КМНС, проживающих на селе, доля зарегистрированных браков составляла 58,8%. Лишь 47,1% жительниц села были официально трудоустроены. В городе этот показатель значительно отличался: 76,9% женщин ханты и манси и 82,9% пришедших работали ($\chi^2 = 16,37$; d.f 2; $p < 0,00$) (табл. 1).

Высшее образование статистически значимо чаще имели беременные женщины из группы пришедшего населения (68,3%) в сравнении с группой КМНС, проживающих на селе (11,8%) и в городе (34,6%) соответственно ($\chi^2 = 35,10$; d.f 2; $p < 0,00$). Более половины беременных ханты и манси, проживающих на селе, не имели никакого специального образования (58,8%) и имели статистически значимое отличие от КМНС, проживающих в городе (11,5%) и пришедшего населения (4,9%) ($\chi^2 = 24,86$; d.f 2; $p < 0,00$) (табл. 1).

Сравнивая гинекологический анамнез беременных женщин обследуемых групп, было выявлено, что воспалительная болезнь шейки матки чаще встречалась в группе КМНС, проживающих в городе (у 42,3%), в сравнении с КМНС, проживающих на селе (у 11,8%), и с пришедшим населением (у 17,1%) ($\chi^2 = 14,57$; d.f 2; $p < 0,00$) (табл. 2).

Обильные и частые менструации при регулярном цикле также значимо чаще встречались у женщин, проживающих в городе, из числа КМНС (у 38,5%), гораздо реже данное заболевание встречалось у пришедшего населения – 9,8%. У женщин КМНС, проживающих на селе, отклонений менструального цикла не было ($\chi^2 = 27,40$; d.f 2; $p < 0,00$) (табл. 2).

При анализе экстрагенитальной заболеваемости в анамнезе у женщин исследуемых групп обращает на себя внимание частая встречаемость железодефицитной анемии (ЖДА) в группе КМНС, проживающих в городе (у 30,8%), в отличие пришедшего населения (у 4,9%) и КМНС на селе, где данных нарушений выявлено не было ($\chi^2 = 26,10$; d.f 2; $p < 0,00$) (табл. 3).

Все женщины с выявленной ЖДА имели статистически значимые отличия в частоте заболеваний желудочно-кишечного тракта. Гастрит и дуоденит в группе КМНС в городе были выявлены у 50%, у пришедшего населения – у 26,8% и лишь у 5,9% женщин в группе КМНС, проживающих на селе ($\chi^2 = 19,80$; d.f 2; $p < 0,00$).

Описторхоз и, как его следствие, хронический холецистит статистически чаще встречался в группе КМНС на селе (у 82,4%), в городе (у 80,8%) в отличие от пришедшего населения (у 46,3%) ($\chi^2 = 28,04$; d.f 2; $p < 0,00$) (табл. 3).

Цистит чаще встречался в группе КМНС (у 23,1%) и у 9,8% беременных из числа пришедшего населения, проживающих в городе, и имел статистически значимое отличие от КМНС на селе: там данное заболевание не встречалось.

С I триместра беременности значительно чаще встречалась ЖДА у женщин из числа КМНС, проживающих в городе (у 53,8%), в сравнении с пришедшим населением (у 29,3%) и КМНС на селе (у 5,9%) ($\chi^2 = 22,29$; d.f 2; $p < 0,00$) (табл. 4).

Рвота беременных чаще наблюдалась в группе КМНС, проживающих в городе (у 26,9%), у пришедшего населения данное осложнение встречалось у 9,8%, и лишь у КМНС, проживающих на селе, рвота беременных не встречалась, данные были статистически значимыми ($\chi^2 = 14,66$; d.f 2; $p < 0,00$) (табл. 4).

Во II триместре частота ЖДА у беременных женщин из числа КМНС, проживающих в городе, значительно увеличилась и составляла 46,2%, на селе ЖДА была диагностирована у 11,8% и среди пришедшего населения у 12,2% ($\chi^2 = 28,83$; d.f 2; $p < 0,00$). Гестационный сахарный диабет чаще встречался в группе КМНС, проживающих в городе

● **Таблица 1.** Социальный статус обследуемых женщин, % (n)

● **Table 1.** Social status of the examined women, % (n)

Показатель	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 52)	Группа 3 (n = 82)	χ^2	d.f	p
Зарегистрированный брак	58,8% (20)	88,5% (46)	80,5% (66)	11,07	2	0,00
Работающие	47,1% (16)	76,9% (40)	82,9% (68)	16,37	2	< 0,00
Образование высшее	11,8% (4)	34,6% (18)	68,3% (56)	35,10	2	< 0,00
Образование среднее специальное	29,4% (10)	51,9% (28)	26,8% (22)	10,85	2	0,00
Образование среднее	58,8% (20)	11,5% (6)	4,9% (4)	49,73	2	< 0,00

● **Таблица 2.** Гинекологическая заболеваемость (МКБ-10) у обследуемых женщин, % (n)

● **Table 2.** Gynecological morbidity (ICD-10) in the examined women, % (n)

Показатель	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 52)	Группа 3 (n = 82)	χ^2	d.f	p
Воспалительная болезнь матки (N72)	5,9% (2)	19,2% (10)	9,8% (8)	4,19	2	0,12
Воспалительная болезнь матки, кроме шейки матки (N71)	11,8% (4)	42,3% (22)	17,1% (14)	14,57	2	< 0,00
Сальпингит и оофорит (N70)	5,9% (2)	11,5% (6)	7,3% (6)	1,07	2	0,58
Обильные и частые менструации при регулярном цикле (N92,0)	0% (0)	38,5% (20)	9,8% (8)	27,40	2	< 0,005
Нерегулярные менструации неутонченные (N92,6)	0% (0)	23,1% (12)	22% (18)	9,29	2	0,01

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика соматических заболеваний в анамнезе (МКБ-10) в исследуемых группах, % (n)

● **Table 3.** Comparative analysis of somatic diseases in past medical history (ICD-10) in the study groups, % (n)

Показатель	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 52)	Группа 3 (n = 82)	χ^2	d.f	p
Железодифицитная анемия (D50)	0% (0)	30,8% (16)	4,9% (4)	26,10	2	< 0,00
Гастрит и дуоденит (K52.8)	5,9% (2)	50% (26)	26,8% (22)	19,80	2	< 0,00
Холецистит (K81)	52,9% (18)	51,9% (28)	14,6% (12)	28,04	2	< 0,00
Описторхоз (B66.0)	82,4% (28)	80,8% (42)	46,3% (38)	22,48	2	< 0,00
Камни почки и мочеточника (N20)	0% (0)	7,7% (4)	2,4% (2)	4,12	2	0,12
Цистит (N30)	0% (0)	23,1% (12)	9,8% (8)	11,14	2	0,00
Необструктивный хронический пиелонефрит (N11.8)	5,9% (2)	11,5% (6)	4,9% (4)	2,23	2	0,32

● **Таблица 4.** Соматическая заболеваемость (МКБ-10) у обследуемых женщин по триместрам беременности, % (n)

● **Table 4.** Somatic morbidity arranged by the trimesters of pregnancy (ICD-10) in the examined women, % (n)

Показатель	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 52)	Группа 3 (n = 82)	χ^2	d.f	p
I триместр						
Рвота беременных легкая и умеренная (O21.0)	0% (0)	26,9% (14)	9,8% (8)	14,66	2	< 0,00
Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная (J06.9)	11,8% (4)	26,9% (14)	17,1% (14)	3,46	2	0,17
Железодифицитная анемия (D50)	5,9% (2)	53,8% (28)	29,3% (24)	22,29	2	< 0,00
Хроническая артериальная гипертензия (O10.0)	0% (0)	15,4% (8)	7,3% (6)	6,58	2	0,04
Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1)	5,9% (2)	11,5% (6)	2,4% (2)	4,70	2	0,09
II триместр						
Гестационная артериальная гипертензия (O13)	0% (0)	3,8% (2)	4,9% (4)	1,67	2	0,43
Железодифицитная анемия (D50)	11,8% (4)	46,2% (24)	12,2% (10)	23,83	2	< 0,00
Сахарный диабет при беременности (O24)	5,9% (2)	26,9% (14)	9,8% (8)	10,11	2	0,00
Отеки беременных (O12.0)	5,9% (2)	7,7% (4)	14,6% (16)	5,85	2	0,05
Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1)	0% (0)	3,8% (2)	4,9% (4)	1,67	2	0,43
III триместр						
Гестационная артериальная гипертензия (O13)	0% (0)	3,8% (2)	0% (0)	4,51	2	0,10
Железодифицитная анемия (D50)	3,8% (2)	34,6% (18)	14,6% (12)	13,03	2	0,00
Сахарный диабет при беременности (O24)	3,8% (2)	38,5% (20)	12,2% (10)	19,02	2	< 0,00
Отеки беременных (O12.0)	11,8% (4)	15,4% (8)	12,2% (10)	0,35	2	0,84
Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1)	0% (0)	7,7% (4)	24,4% (20)	14,35	2	< 0,00

● **Таблица 5.** Особенности течения родов у обследуемых женщин, % (n)

● **Table 5.** Clinical features of labour in the examined women, % (n)

Показатель	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 52)	Группа 3 (n = 82)	χ^2	d.f	p
Ложные схватки (O47)	0% (0)	23,1% (12)	12,2% (10)	9,73	2	0,00
Преждевременные роды (O60)	0% (0)	7,7% (4)	9,8% (8)	3,48	2	0,17
Нарушение родовой деятельности (O62)	3,8% (2)	42,3% (22)	14,6% (12)	20,59	2	< 0,00
Кесарево сечение (O82)	0% (0)	26,9% (14)	7,3% (6)	17,42	2	< 0,00
Самопроизвольные роды в срок (O80.0)	100% (34)	65,4% (34)	82,9% (68)	16,38	2	< 0,00

(у 26,9%), в сравнении с КМНС на селе (у 5,9%) и пришло-го населения (у 9,8%) ($\chi^2 = 10,11$; d.f 2; p = 0,00) (табл. 4).

В III триместре также часто встречалась ЖДА у КМНС в городе (у 34,6%) в сравнении с пришлым населением (у 14,6%) и КМНС на селе (3,8%) ($\chi^2 = 13,03$; d.f 2; p = 0,00). Гестационный сахарный диабет статистически значимо чаще встречался у КМНС, проживающих в городе (у 38,5% беременных), в отличие от проживающих на селе (у 3,8%) и пришло-го населения (у 12,2%) ($\chi^2 = 19,02$; d.f 2; p < 0,00). Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19 с идентифицированным вирусом, чаще встречалась у пришло-го населения (24,4%) в отличие от КМНС в городе (7,7%) и на селе (0%) ($\chi^2 = 14,35$; d.f 2; p < 0,00) (табл. 4).

Самопроизвольными родами через естественные родовые пути в срок завершилось 100% беременностей у женщин из числа КМНС, проживающих на селе, у при-шлого населения – у 82,9% и у КМНС в городе – у 65,4% ($\chi^2 = 16,38$; d.f 2; p < 0,00). Родоразрешение путем опера-ции кесарева сечения по экстренным показаниям в связи с нарушением родовой деятельности встречалось чаще у женщин из числа КМНС в городе (у 26,9% рожениц) и у 7,3% из числа пришло-го населения ($\chi^2 = 17,42$; d.f 2; p < 0,00). Частота угрожающих преждевременных родов (ложные схватки (O47)) статистически значимо чаще была у КМНС, проживающих в городе (у 23,1%), и пришло-го населения (у 12,2%) ($\chi^2 = 9,73$; d.f 2; p < 0,00) (табл. 5). При этом преждевременные роды в сроке 34–37 нед. одина-ково часто встречались в группе КМНС в городе (7,7%) и у пришло-го населения (у 9,8%), однако в группе КМНС на селе все женщины были родоразрешены в срок, дан-ные не были статистически значимыми.

Анализ антропометрических показателей новорож-денных выявил, что масса тела детей при рождении во всех группах не имела статистически значимых раз-личий. Различия были в длине тела детей у пришло-го населения, которая в среднем составляла 53 см в сравне-нии с группой КМНС, проживающих в городе – 51,4 см и на селе – 50,2 см. Окружность головы и грудной клетки также была больше у пришло-го населения, показатели имели статистически значимое отличие.

Показатель по шкале Апгар был ниже у детей КМНС, проживающих в городе, на 1-й мин жизни, но к 5-й мин показатели сравнивались во всех исследуемых группах. Двое новорожденных были переведены на второй этап выхаживания из группы КМНС, проживающих в городе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что наименьшее количество отклонений в состоянии здоровья было у женщин из числа КМНС, проживающих на селе и на стойбищах и ведущих традиционный кочевой образ жизни. Течение беременности редко имело осложнения и у 100% женщин завершилось самопроизвольными родами в срок.

Урбанизация оказала отрицательное влияние на состо-яние здоровья ханты и манси, мигрировавших в город. Изменение традиционного образа жизни и питания при-вело к значительному увеличению у них частоты соматиче-ских и гинекологических заболеваний. Известно, что ано-мальные маточные кровотечения нередко являются при-чиной железодефицитных состояний у женщин [11–14]: у КМНС, проживающих в городе, до беременности они встречались с частотой 38,5%, и ЖДА была диагностирова-на у каждой третьей (у 30,8%). Также нередко в данной когорте встречались воспалительные заболевания шейки матки (у 42,3%) и воспалительная болезнь матки (у 19,2%). У половины наблюдаемых женщин были гастриты (50%), холециститы (51,9%), у каждой четвертой – цистит (23,1%). Женщины из числа КМНС к наступлению беременности имели значительно большее количество гинекологиче-ских и соматических болезней и, следовательно, большее количество осложнений гестации.

В первом триместре ранний токсикоз и ОРВИ встре-чались у четверти из них (26,9%), ЖДА была выявлена у более чем половины наблюдаемых женщин (у 53,8%), новой коронавирусной инфекцией переболели наибо-льшее количество женщин – 11,5% (в сравнении с этим среди КМНС, проживающих в городе, болели 5,4%, при-шлых женщин – 2,9%).

Несмотря на то что все беременные получали препа-раты железа во II триместре, ЖДА была выявлена у 46,2% беременных, и у 26,9% был гестационный сахарный диа-бет. Ряд исследований показали, что в механизме разви-тия анемии при гестационном сахарном диабете важная роль отводится увеличению количества провоспалитель-ных цитокинов и, как следствие, блокаде внутриклеточно-го железа на фоне хронического воспаления [15].

В III триместре ЖДА и гестационный сахарный диабет встречались у каждой третьей пациентки (у 34,6 и у 38,5%). Угрожающие преждевременные роды (ложные схватки) значительно чаще встречались у КМНС, проживающих

в городе, – у 23,1% (в сравнении с этим у КМНС на селе они не встречались, у пришлых женщин – 12,2%), что, видимо, связано с повышенной тревожностью и нарушением адаптации в ответ на стрессовые факторы, связанные с проживанием в городе. У беременных с ЖДА значительно возрастает риск преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, с неонатальными осложнениями и нередкими показаниями к переводу новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии [16]. Наше исследование показало высокую частоту аномалий родовой деятельности и оперативного родоразрешения у 42,3% КМНС, проживающих в городе (для сравнения, у пришлых женщин это наблюдалось в 7,3% случаев).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, урбанизация женщин из числа КМНС имеет неблагоприятное влияние на состояние их соматического и репродуктивного здоровья, характеризующегося высокой частотой гинекологических болезней, осложнений беременности, аномалий родовой деятельности и оперативного родоразрешения. Это диктует необходимость разработки программ оздоровления женщин данной когорты.

Поступила / Received 25.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2021

Принята в печать / Accepted 14.12.2021

Список литературы

- Новикова Е.А., Баирова Т.А. Питание и кишечная микробиота при ожирении: региональные и этнические аспекты (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(1):19–25. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.1.3>.
- Поворознюк О.А., Функ Д.А. Урбанизация и коренные народы Севера: введение к теме номера. *Этнографическое обозрение*. 2016;(1):5–9. Режим доступа: <https://journal.iea.ras.ru/archive/2010s/2016/no1/005.htm>.
- Осипович О.А., Годовалов А.П. К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин. *Медицинский альманах*. 2016;5(45):85–87. Режим доступа: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2016/MA%202016-5.pdf>.
- Белкина Т.Д., Иванова Е.И., Макарова Е.А., Ноздрин Н.Н., Порфирьев Б.Н., Прохоров Б.Н. и др. Глава 5. Питание населения. В: Белкина Т.Д., Иванова Е.И., Макарова Е.А., Ноздрин Н.Н., Порфирьев Б.Н., Прохоров Б.Н. и др. *Природные и социально-экономические факторы, определяющие условия жизни и здоровье населения: оценка и прогноз*. М.: ИИП РАН; 2014. С. 77–95. Режим доступа: <https://ecfor.ru/publication/factory-opredelyayushhie-usloviya-zhizni-naseleniya>.
- Баирова Т.А., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Первушина О.А. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;(4):87–92. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1609>.
- Агбалаян Е.В., Сычева Л.П. Цитогенетический статус коренного и пришлого населения в Ямало-Ненецком автономном округе. *Гигиена и санитария*. 2016;95(2):140–144. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-2-140-144>.
- Белоцерковцева Л.Д., Симонян Э.А., Майер Ю.И., Коваленко Л.В. Особенности течения пубертатного периода у девочек-подростков с гипоменструальным синдромом в условиях Крайнего Севера. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2013;92(1):135–139. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/327/2013_1_3616.pdf.
- Соловьев С.В., Хрячков В.В., Соловьев В.Г., Павлов П.И., Рогозин О.Н., Соколов А.Г. и др. Механизмы адаптации в условиях влияния на организм экологических факторов северных территорий в онтогенезе в норме и при патологии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2008;9(2):72–74. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23458388>.
- Фатеева Н.М., Колпаков В.В. Адаптация человека к условиям Крайнего Севера: влияние экспедиционно-вахтового труда на биоритмы гемостаза, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему. Тюмень: СО РАМН; 2011. 258 с.
- Чегус Л.А., Соловьева А.В. Урбанизация как фактор нарушения репродуктивного здоровья (на примере коренных малочисленных народностей ханты и манси). *Врач*. 2020;(3):51–55. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-11>.
- Радзинский В.Е. (ред.) *Анемии и репродуктивное здоровье*. М.: Status-Praesens; 2019. 200 с.
- Гороховская Г.Н., Юн В.Л. Железододефицитные состояния в практике терапевта. Особенности дефицита железа и профилактики железододефицитных анемий. *Медицинский совет*. 2014;(2):85–92. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/515/515>.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Рациональная антианемическая терапия в гинекологии. *Трудный пациент*. 2019;17(8–9):16–21. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10062>.
- Стуклов Н.И., Митченкова А.А. Анемия и дефицит железа. Глобальные проблемы и алгоритмы решений. *Терапия*. 2018;(6):147–156. <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.6.147-156>.
- Зима А.П., Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Новицкий В.В., Байков А.Н. Патогенез анемического синдрома у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(2):28–33. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-28-33>.
- Lin L., Wei Y., Zhu W., Wang C., Su R., Feng H., Yang H. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1739-8>.

References

- Novikova E.A., Bairova T.A. Nutrition and gut microbiota in obesity: regional and ethnic aspects (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(1):19–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.1.3>.
- Povoroznyuk O.A., Funk D.A. Urbanization and indigenous peoples of the North: an introduction to the theme of the issue. *Etnograficheskoye obozreniye = Ethnographic Review*. 2016;(1):5–9. (In Russ.) Available at: <https://journal.iea.ras.ru/archive/2010s/2016/no1/005.htm>.
- Osipovich O.A., Godovalov A.P. On the role of inflammatory diseases in the development of infertility in women. *Medical Almanac*. 2016;5(45):85–87. (In Russ.) Available at: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2016/MA%202016-5.pdf>.
- Belkina T.D., Ivanova E.I., Makarova E.A., Nozdrina N.N., Porfiriev B.N., Prokhorov B.N. et al. Chapter 5. Nutrition of the population. In: Belkina T.D., Ivanova E.I., Makarova E.A., Nozdrina N.N., Porfiriev B.N., Prokhorov B.N. et al. *Natural and socio-economic factors that determine the living conditions and health of the population: assessment and forecast*. Moscow: INP RAS; 2014, pp. 77–95. (In Russ.) Available at: <https://ecfor.ru/publication/factory-opredelyayushhie-usloviya-zhizni-naseleniya>.
- Bairova T.A., Dolgikh V.V., Kolesnikova L.I., Pervushina O.A. Nutritionogenetics and risk factors for cardiovascular pathology: associative studies in populations of Eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;(4):87–92. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1609>.
- Agbalyan E.V., Sycheva L.P. Cytogenetic status of the indigenous and new-comer population in the Yamal-Nenets autonomous circle. *Gigiyena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2016;95(2):140–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-2-140-144>.
- Belotserkovtseva L.D., Simonyan E.A., Mayer Yu.I., Kovalenko L.V. Peculiarities of the course of puberty in adolescent girls with hypomenstrual syndrome in the Far North. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Sperienskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Sperienskoy*. 2013;92(1):135–139. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/327/2013_1_3616.pdf.
- Soloviev A.G., Khryachkov V.V., Soloviev V.G., Pavlov P.I., Ragozin O.N., Sokolov S.G. et al. Mechanisms of adaptation in the conditions of influence on the organism of ecological factors of the northern territories in ontogenesis in health and disease. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye*

- Urala = Medical Science and Education of the Urals. 2008;9(2):72–74. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23458388>.
9. Fateeva N.M., Kolpakov V.V. *Human adaptation to the conditions of the Far North: the influence of field-shift work on the biorhythms of hemostasis, lipid peroxidation and the antioxidant system*. Tyumen: SO RAMS; 2011. 258 p. (In Russ.)
 10. Chegus L.A., Solovyeva A.V. Urbanization as a factor in reproductive health disorders (on the example of the indigenous minorities of the Khanty and Mansi). *Vrach*. 2020;(3):51–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-11>.
 11. Radzinsky V.E. (ed.). *Anemias and reproductive health*. Moscow: StatusPraesens; 2019. 200 p. (In Russ.)
 12. Gorokhovskaya G.N., Yun V.L. Iron deficiency in therapeutic practice. The specifics of iron deficiency and iron deficiency anemia prevention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(2):85–92. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/515/515>.
 13. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I. Rational antianemic therapy in gynecology. *Trudnyy patsiyent = Difficult Patient*. 2019;17(8–9):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10062>.
 14. Stuklov N.I., Mitchenkova A.A. Anemia and iron deficiency. Global problems and decision algorithms. *Terapiya = Therapy*. 2018;(6):147–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.6.147-156>.
 15. Zima A.P., Prokhorenko T.S., Saprina T.V., Musina N.N., Novitsky V.V., Baykov A.N. Pathogenesis of anemia in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(2):28–33. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-28-33>.
 16. Lin L., Wei Y., Zhu W., Wang C., Su R., Feng H., Yang H. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1739-8>.

Информация об авторах:

Чегус Лариса Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; Ichegus@mail.ru

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; av_soloveva@mail.ru

Соловьев Владимир Георгиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской и биологической химии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; vg.solovyev@hmgma.ru

Information about the authors:

Larisa A. Chegus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, 628011, Russia; Ichegus@mail.ru

Alina V. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia; av_soloveva@mail.ru

Vladimir G. Solovjev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Medical and Biological Chemistry, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, 628011, Russia; vg.solovyev@hmgma.ru

Оценка влияния уровня витамина D на течение беременности I триместра

И.В. Ковалева¹, drkovaleva@mail.ru

М.О. Баклейчева², <https://orcid.org/0000-0002-0103-8583>, bakleicheva@gmail.com

О.Н. Беспалова², <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>, shiggerra@mail.ru

¹ АВА-ПЕТЕР; 197372, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, д. 4/1

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Резюме

Введение. Течение физиологической беременности обеспечивается множеством взаимодополняющих факторов. Так, недостаточность в одном из звеньев метаболической сети способствует развитию дисбаланса в работе всего организма, обеспечивающего рост и развитие эмбриона с первых дней гестации. Доказано, что витамин D может выступать в качестве иммунного регулятора во время имплантации, оказывая протективное действие при пролонгировании беременности.

Цель исследования. Оценить особенности течения беременности у пациенток с различным уровнем витамина D в крови в I триместре.

Материалы и методы. Было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное исследование в Северо-Западном регионе РФ среди 88 беременных I триместра гестации (до 13 нед.). Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от уровня витамина D в плазме крови: 1-я группа – 14 беременных с дефицитом 25(OH)D < 10 нг/мл; 2-я группа – 62 пациентки от 10 до 30 нг/мл; 3-я группа – 12 беременных при содержании витамина D > 30 нг/мл.

Результаты. В 1-й группе у 86% пациенток с выраженным дефицитом витамина D диагностирован угрожающий выкидыш, что достоверно выше по сравнению с 3-й группой (85,7% и 33,3%, $\chi^2 = 7,490$, $p = 0,007$). При этом ретрохориальная гематома в 1-й группе встречалась в 3,5 раза чаще по сравнению с 3-й группой (57,1% и 16,67% соответственно, $\chi^2 = 4,473$, $p = 0,035$). В последующем каждая 4-я женщина из группы с дефицитом витамина D родила раньше положенного срока, чего не наблюдалось среди пациенток 3-й группы (25%, 0%, $\chi^2 = 1,231$, $p = 0,268$).

Выводы. Назначение заместительной витаминотерапии холекальциферолом в составе комплексной сохраняющей терапии при угрожающем выкидыше с последующим контролем за его уровнем в крови и при отклонении от нормальных показателей способствует благоприятному течению беременности и улучшению перинатальных исходов.

Ключевые слова: витамин D, рецептор витамина D, беременность, угрожающий выкидыш, трофобласт

Для цитирования: Ковалева И.В., Баклейчева М.О., Беспалова О.Н. Оценка влияния уровня витамина D на течение беременности I триместра. *Медицинский совет*. 2021;(21-2):131–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-131-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of the vitamin D levels effect on the course of the first trimester of pregnancy

Irina V. Kovaleva¹, drkovaleva@mail.ru

Margarita O. Bakleicheva², <https://orcid.org/0000-0002-0103-8583>, bakleicheva@gmail.com

Olesya N. Bepalova², <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>, shiggerra@mail.ru

¹ AVA-PETER; 4/1, Ilyushin St., St Petersburg, 197372, Russia

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Introduction. The course of physiological pregnancy is provided by many complementary factors. Thus, a deficiency in one of the links of the metabolic network contributes to the development of an imbalance in the work of the whole organism, which ensures the growth and development of the embryo from the first days of gestation. It has been proven that vitamin D can act as an immune regulator during implantation, providing a protective effect in whole period of pregnancy.

Aim. The aim of this study is assessed the features of the course of pregnancy in patients with different levels of vitamin D in the blood in the first trimester.

Materials and methods. A prospective multicenter randomized study was conducted in the North-West region of the Russian Federation among 88 pregnant women in the first trimester of gestation (up to 13 weeks). All patients were divided into 3 groups depending on the initial level of vitamin D (group 1–14 women with a 25(OH)D < 10 ng/ml, group 2–62 pregnant women from 10 to 30ng/ml, group 3–12 pregnant women with a vitamin D content > 30 ng/ml).

Results. In group 1.86% of patients with severe vitamin D deficiency were diagnosed with threatened miscarriage, which is significantly higher than in group 3 (85.7% and 33.3%, $\chi^2 = 7.490$, $p = 0.007$). At the same time, retrochorial hematoma in group

1 occurred 3.5 times more often than in group 3 (57.1% and 16.67%, respectively, $\chi^2 = 4.473$, $p = 0.035$). Subsequently, every 4th woman from the group with vitamin D deficiency gave birth earlier than expected, which was not observed among patients from group 3 (25%, 0%, $\chi^2 = 1.231$, $p = 0.268$).

Conclusion. Prescribing cholecalciferol vitamin replacement therapy as part of complex preserving therapy for threatening miscarriage, followed by monitoring its blood level and deviating from normal parameters, contributing to a favorable course of pregnancy and improving perinatal outcomes.

Keywords: Vitamin D, vitamin D receptor, pregnancy, threatening miscarriage, trophoblast

For citation: Kovaleva I.V., Bakleicheva M.O., Beshpalova O.N. Assessment of the vitamin D levels effect on the course of the first trimester of pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):131–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-131-137>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Физиологическое течение I триместра беременности зависит от множества факторов внешней и внутренней среды. Только при совокупности основных паттернов – генетической состоятельности эмбриона с его иммунологической толерантностью, оптимальным балансом гормонов при чувствительных к ним рецепторах, с нормальной архитектурой матки возможно наступление беременности и ее успешное пролонгирование. Недостаточность одного из перечисленных факторов может приводить к сбою в работе системы «мать – плацента – плод», что определяет течение беременности и может способствовать развитию различных акушерских осложнений, таких как преждевременное прерывание беременности на любом сроке гестации, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода (ЗРП), антенатальная гибель плода.

На протяжении всего I триместра гестации закладываются основы «сотрудничества» между двумя организмами. Так, взаимодействие между клетками плода и матери создает уникальную «трофическую» среду, при этом особая роль отведена ее витаминному и микронутриентному составу, который определяет адекватную работу всех метаболических процессов сразу в двух организмах: рост и правильное развитие эмбриона в матке и защиту здоровья беременной и плода от повреждающих действий экзогенных и эндогенных факторов.

Общепринятым индикатором внутреннего микронутриентного состава среды является витамин D, который через свое комплексное многофакторное действие благотворно влияет на метаболические и иммунные процессы в организме матери [1, 2]. В ранние сроки беременности трофобласт одновременно производит и отвечает на воздействие витамина D, который оказывает местную противовоспалительную реакцию и параллельно индуцирует рост децидуальной ткани для успешной беременности [3]. Есть данные, которые показывают, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулирует выделение и секрецию хорионического гонадотропина человека в синцитиотрофобласте и увеличивает плацентарное производство половых стероидов. Оказалось, что кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценту, стимулирует выделение плацентарного лактогена, а также регулирует экспрессию *HOXA10* (ген, определяющий развитие половых органов) в стромальных клетках

эндометрия человека [4]. Экспрессия *HOXA10* имеет определенное значение для развития эндометрия и позволяет улучшить восприимчивость к имплантации. В совокупности данные свидетельствуют о том, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ помогает имплантировать и поддерживает нормальную беременность, поддерживает рост плода посредством доставки кальция, контролирует секрецию нескольких важных гормонов плаценты и ограничивает производство провоспалительных цитокинов [5, 6].

Доказано, что плацента образует физический и функциональный барьер между материнским и плодовым кровотоками. Внутри системы «мать – плацента – плод» $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может играть аутокринную, паракринную и эндокринную роль в регулировании иммунной защиты, инвазии трофобласта, в обмене питательных веществ и газов, гемопоэзе, производстве гормонов, росте и развитии плода [7–9]. Иммуносупрессивные эффекты витамина D во время беременности, и в частности во время имплантации, были постулированы много лет назад и могут способствовать предотвращению материнского иммунного ответа против эмбриона, несущего отцовские гены [10, 11]. Следовательно, во время беременности децидуальный синтез витамина D может модулировать uNK-клетки, DC, макрофаги и T-клетки, что приводит к иммунной толерантности. Так, витамин D ингибирует цитокины Th1, одновременно стимулируя цитокины Th2, поэтому он может способствовать процессу имплантации [12, 13].

Проблема угрожающего выкидыша актуальна, однако стандартные подходы к диагностике и лечению данной патологии не привели к уменьшению ее частоты. Роль витамина D в прерывании беременности широко обсуждается, однако не существует ни одного исследования, демонстрирующего его влияние на развитие данной акушерской патологии.

Цель работы – оценить особенности течения беременности у пациенток с различным уровнем витамина D в крови в I триместре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное рандомизированное исследование 88 женщин в I триместре беременности (до 13 нед.) на базе клиники «Скандинавия» и ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» г. Санкт-Петербурга в период

с 2018 по 2020 г. Всем пациенткам определялся уровень витамина D в плазме крови.

Образцы крови у беременных забирали из локтевой вены по стандартной методике в пластиковую вакуумную пробирку (тип пробирки «Becton Dickenson», США, объем 9 мл) в утренние часы натощак и доставляли в лабораторию. Сыворотку отделяли центрифугированием при 1 000 оборотах в минуту в течение 10 мин, помещали в пластиковые пробирки для микропроб однократного применения 1,5 см³ и хранили при температуре -25 °C вплоть до момента исследования. Для количественного определения уровня 25(OH)D применяли хемилюминесцентный метод с использованием наборов и калибраторов фирмы Roche Diagnostics (Германия) для анализатора Architect 2000 (США).

Критериями включения являлись: беременные от 20 до 44 лет I триместра гестации (до 13 нед.) с исследованным уровнем витамина D в плазме крови; одноплодная беременность; ИМТ ≤ 30 кг/м²; подписание пациенткой информированного согласия на включение в группу исследования. Из исследования были исключены пациентки с многоплодной беременностью, тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями матери, являющимися противопоказанием для пролонгирования беременности (врожденные или приобретенные пороки клапанного аппарата сердца, гипертоническая болезнь II ст. и более, хронические заболевания в стадии обострения).

Все пациентки были разделены на три группы в зависимости от уровня витамина D (25(OH)D):

■ 1-я группа (n = 14) – беременные с выраженным дефицитом при концентрации 25(OH)D в плазме крови < 10 нг/мл.

■ 2-я группа (n = 62) – беременные с недостаточностью витамина D от 10 до 30 нг/мл.

■ 3-я группа (n = 12) – беременные с уровнем витамина D > 30 нг/мл.

Полученные данные оценивались методами вариационной статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel (2010).

Для вычисления и сравнения средних величин цифровых данных, а также для оценки достоверности полученных результатов пользовались методами оценки разности между долями, анализом средних тенденций (t-критерий Стьюдента). Для выявления взаимосвязи между количественными показателями вычислялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали равным вероятности не менее 95% ($p < 0,05$). Статистический анализ заключался в сравнении двух выборок по одному признаку (при его наличии или отсутствии).

Для анализа повторных (зависимых) количественных показателей, распределение которых отличается от нормального, применялся непараметрический критерий парных сравнений Хи-квадрата.

Составление таблиц, графиков и диаграмм проводили на персональном компьютере с помощью программного пакета «Microsoft Office 2010» и SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно классификации МКБ-10 диагноз недостаточности витамина D (E55) устанавливается у пациенток с уровнями 25(OH)D менее 30 нг/мл.

Среди обследованных беременных Северо-Западного региона в I триместре только у 13,6% уровень витамина D был нормальным (30–100 нг/мл). У 86,4% беременных была диагностирована его недостаточность. При этом выраженный дефицит встречался у 15,9% пациенток.

В зависимости от уровня витамина D все пациентки были разделены на три группы. Средние значения уровня 25(OH)D в каждой группе составил: 1-я группа – $7,6 \pm 2,1$ нг/мл (от 3 до 10 нг/мл), 2-я – $19,9 \pm 5,3$ нг/мл (от 11,9 до 28 нг/мл), 3-я – $43,6 \pm 8,5$ нг/мл (от 33 до 68 нг/мл) ($p < 0,001$).

Пациентки 3 групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, гинекологическому анамнезу, паритету беременности и родов.

При этом диагноз «бесплодие» у пациенток с дефицитом 25(OH)D был достоверно в 4 раза чаще, чем у женщин с его нормальным уровнем (66,7% и 16,7% соответственно, $\chi^2 = 4,473$, $p = 0,035$). Также в группе с выраженным дефицитом витамина D у пациенток в 3 раза чаще в анамнезе было привычное невынашивание беременности (ПНБ) по сравнению с группой 2 (14,3% и 4,8% соответственно).

Нарушение функции щитовидной железы (субклинический гипотиреоз/гипотиреоз и/или аутоиммунный тиреоидит) встречалось у каждой второй женщины из группы с дефицитом витамина D, что достоверно отличалось от группы 3 (50% и 0%, $\chi^2 = 8,211$, $p_{1-3} = 0,005$). Все показатели крови и системы гемостаза в I триместре не отличались среди всех групп (табл. 2).

Среди осложнений беременности в I триместре в группе с дефицитом витамина D на первом месте в 86% выявлена угроза ее прерывания, что имело статистически значимые отличия от группы 3 с нормальным уровнем витамина D (85,7% и 33,3%, $\chi^2 = 7,490$, $p = 0,007$). Другие осложнения I триместра (рвота беременных, анемия беременных легкой степени, антифосфолипидный синдром, бессимптомная бактериурия и ОРВИ) наблюдались в единичных случаях.

При анализе течения угрожающего выкидыша среди пациенток с разными уровнями витамина D были выявлены особенности. У пациенток с угрожающим выкидышем и недостаточностью 25(OH)D при ультразвуковом исследо-

● Таблица 1. Классификация уровней 25(OH)D

● Table 1. 25(OH)D level classification

Классификация	Уровень 25(OH)D в крови, нг/мл
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
Недостаточность витамина D	≥ 20 и <30 нг/мл (≥ 50 и <75 нмоль/л)
Адекватные уровни витамина D	≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л)*
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)

* Рекомендуемый референсный интервал для лабораторий – 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л). Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D – 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л).

● **Таблица 2.** Характеристика пациенток исследуемых групп
 ● **Table 2.** Characteristics of patients in the study groups

Параметры	Группа 1 (n = 14) 25(OH)D ≤ 10 нг/мл	Группа 2 (n = 62) 25(OH)D = 10–30 нг/мл	Группа 3 (n = 12) 25(OH)D ≥ 30 нг/мл	Статистическая достоверность	
Характеристика групп					
Возраст (годы), (SD)	35,6 ± 6,1	33,3 ± 4,3	32,0 ± 5,2	t-st = 1,56	p ₁₋₃ > 0,05
ИМТ (кг/м²), (SD)	22,9 ± 2,8	22,5 ± 4,4	21,3 ± 2,3	t-s t = 1,51	p ₁₋₃ > 0,05
Самостоятельная беременность (%)	42,8% (6)	64,5% (40)	66,7% (8)	χ² = 1,474	p ₁₋₃ = 0,225
Анамнез					
Первобеременные (%)	35,7% (5)	35,4% (22)	50% (6)	χ² = 1,750	p ₁₋₂ = 0,186
Бесплодие в анамнезе (%)	66,7% (8)	37,1% (23)	16,7% (2)	χ² = 4,473	p ₁₋₃ = 0,035
Неразвивающаяся беременность в анамнезе (%)	14,3% (2)	22,5% (14)	16,7% (2)	χ² = 0,473	p ₁₋₂ = 0,492
Аборты в анамнезе (%)	35,7% (5)	16,1% (10)	8,33% (1)	χ² = 2,729	p ₁₋₃ = 0,099
Привычное невынашивание беременности (%)	14,3% (2)	4,8% (3)	8,33% (1)	χ² = 1,658	p ₁₋₂ = 0,198
Количество абрасио в анамнезе (%)	50% (7)	35,4% (22)	16,67% (2)	χ² = 3,172	p ₁₋₃ = 0,075
Полип эндометрия в анамнезе (%)	28,57% (4)	19,4% (12)	8,33% (1)	χ² = 1,704	p ₁₋₃ = 0,192
Хронический эндометрит в анамнезе (%)	14,28% (2)	4,8% (3)	25% (3)	χ² = 5,485	p ₂₋₃ = 0,020
НГЭ (%)	21,42% (3)	11,3% (7)	25% (3)	χ² = 1,617	p ₁₋₂ = 0,204
АИТ (%)	35,7% (5)	19,4% (12)	8,3% (1)	χ² = 5,306	p ₁₋₃ = 0,022
Гипотиреоз (%)	14,28% (2)	8,1% (5)	0%	χ² =1,857	p ₁₋₃ = 0,173
Течение I триместра беременности					
Угрожающий выкидыш (%)	85,7% (12)	69,3% (43)	33,3% (4)	χ² = 7,490	p ₁₋₃ = 0,007
Рвота беременных (%)	21,42% (3)	11,3% (7)	16,67% (2)		p ₁₋₃ > 0,05
Анемия беременных легкой степени (%)	7,14% (1)	8,1% (5)	25% (3)		p ₁₋₃ > 0,05
АФС (%)	0%	0%	8,33% (1)		p ₁₋₃ > 0,05
Бессимптомная бактериурия (%)	14,28% (2)	17,7% (11)	0%	χ² = 2,501	p ₁₋₃ = 0,114
ОРВИ (%)	21,42% (3)	11,3% (7)	8,33% (1)	χ² = 0,851	p ₁₋₃ = 0,357
Биохимические показатели крови					
Уровень гомоцистеина (SD)	5,2 ± 1,7	5,9 ± 1,6	5,8 ± 1,1	t-st = 1,56	p ₁₋₃ = 0,225
Исходный уровень витамина D (нг/мл)	7,6 ± 2,1	19,9 ± 5,3	43,6 ± 8,5		p ₁₋₃ < 0,001
Уровень гемоглобина в крови (SD)	118,3 ± 10,2	123,9 ± 9,6	119,2 ± 10,1	t-st = 1,43	p ₁₋₃ > 0,05
Ферритин (SD)	40,2 ± 21,7	51,6 ± 35,6	26,6 ± 17,9	t-st = 2,58	p ₂₋₃ = 0,012
Число тромбоцитов, *10⁹ (SD)	261,9 ± 46,9	248,9 ± 47,4	271,3 ± 51,5	t-st = 1,50	p ₂₋₃ > 0,05
Д-димер (SD)	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,3 ± 0,1	t-st = 1,33	p ₁₋₃ > 0,05
Фибриноген (SD)	3,6 ± 1,1	3,3 ± 0,7	3,9 ± 1,1	t-st = 1,68	p ₂₋₃ > 0,05
Протромбиновый индекс по Квику, % (SD)	103,4 ± 20,7	100,4 ± 12,8	117,2 ± 8,3	t-st = 1,87	p ₂₋₃ > 0,05
МНО (SD)	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	t-st = 1,08	p ₁₋₃ > 0,05
АПТВ (с) (SD)	31,4 ± 4,8	27,8 ± 8,7	27,2 ± 2,3	t-st = 1,45	p ₁₋₃ > 0,05

Примечание. SD – стандартное отклонение.

● **Таблица 3.** Характеристика пациенток исследуемых групп с угрожающим выкидышем
 ● **Table 3.** Characteristics of patients with threatened miscarriage in the study groups

	Группа 1 (n = 12) 25(ОН)D ≤ 10 нг/мл	Группа 2 (n = 43) 25(ОН)D – 10–30 нг/мл	Группа 3 (n = 4) 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл	Статистическая достоверность	
Беременные с тонусом матки (%)	58,3% (7)	67,4% (29)	25% (1)	$\chi^2_{2-3} = 2,855$	$p_{2-3} = 0,092$
Беременные с тонусом матки (%)	65,5% (36)		25% (1)	$\chi^2_{1+2/3} = 2,610$	$p_{1+2/3} = 0,107$
Беременные с ретрохориальной гематомой (% от общего количества)	57,1% (8)	41,9% (26)	16,67% (2)	$\chi^2 = 5,600$	$p_{1-3} = 0,018$
Объем гематомы более 30% (%)	28,57% (4)	6,9% (3)	0%	$\chi^2_{1-3} = 1,778$	$p_{1-3} = 0,183$
АИТ и гипотиреоз (%)	58,3% (7)	30,2% (13)	25% (1)	$\chi^2 = 5,306$	$p_{1-3} = 0,022$
Носитель генов наследственной тромбофилии высокого риска (%)	16,67% (2)	13,95% (6)	0%	$\chi^2 = 0,762$	$p_{1-3} = 0,383$
Уровень гомоцистеина (SD)	4,6 ± 1,1	5,9 ± 1,6	5,8 ± 1,1	t-st = 1,56	$p_{1-3} = 0,225$
Исходный уровень витамина D (нг/мл)	7,2 ± 1,9	19,2 ± 5,5	47,4 ± 9,2	t-st ₁₋₃ = 3,5 t-st ₂₋₃ = 4,56 t-st ₁₋₂ = 5,48	$p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$

Примечание. SD – стандартное отклонение.

вании в 67,4% наблюдался тонус миометрия, тогда как в группе 3 только каждая четвертая пациентка отмечала данный симптом у себя (67,4%, 25%, $\chi^2 = 2,855$, $p = 0,092$) (табл. 3). Ретрохориальная гематома встречалась в 3,5 раза чаще, чем в группе 1, по сравнению с беременными из группы с нормальными показателями витамина D (57,1% и 16,67% соответственно, $\chi^2 = 4,473$, $p = 0,035$). Так, объем ретрохориальной гематомы более 30% в 1-й группе встречался у 28,6% пациенток, тогда как в группе с нормальным уровнем витамина D не было диагностировано ни единого случая отслойки хориона ($\chi^2 = 1,778$, $p = 0,183$).

Статистически значимым оказалось количество женщин с досрочным прерыванием беременности (неразвивающаяся беременность и преждевременные роды) из группы 1, что составило 33,5%, по сравнению с группой 3, где данное осложнение не выявлено ни у одной беременной (33,5% и 0%, $\chi^2 = 4,052$, $p = 0,045$). Преэклампсия, плацентарная недостаточность и задержка роста плода развились в единичных случаях.

В 3 группах статистически не отличались срок родов, росто-весовые параметры и состояние новорожденного по шкале Апгар. В группе с выраженным дефицитом 25(ОН)D в крови у беременных в 2 раза чаще развились показания для экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения по сравнению с группой 3 (16,7% и 35,7% соответственно) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время недостаточность/дефицит 25(ОН)D получили глобальное мировое распространение, затрагивая большую часть популяции вне зависимости от возраста, пола, места проживания, состояний и заболеваний [14]. Так, беременные и кормящие женщины относятся к группе высочайшего риска по развитию выраженного дефицита витамина D < 10 нг/мл.

В России проведено ограниченное число исследований распространенности дефицита витамина D в разных популяционных группах. И.Е. Зазерская и соавт. показали, что среди жителей Северо-Западного региона РФ в возрасте от 18 до 70 лет в период с сентября по май недостаток и дефицит витамина D были установлены в 82,2% населения [15].

В результате нашего исследования среди 88 беременных Северо-Западного региона РФ в I триместре гестации недостаточность витамина D была диагностирована у 86,4%, при этом выраженный дефицит (<10 нг/мл) встречался у 15,9% женщин, что подтверждает общепринятую Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2016 г.) информацию о глобализации данного дефицитного состояния в мировой популяции [16, 17]. Так, гиповитаминоз витамина D считается распространенным состоянием/заболеванием (МКБ E55: Недостаточность витамина D) среди беременных, достигая в некоторых популяциях значения 100%, поэтому обоснован дополнительный прием витамина D в течение всего срока гестации в качестве превентивной защиты беременной и плода.

Известно, что витамин D оказывает влияние на 172 основных физиологических показателя здоровья человека, связанных с риском различных заболеваний, выполняя плеiotропные функции, которые регулируют процессы имплантации, роста и развития плода, о чем говорилось выше [17]. Созданный таким образом благоприятный фон обеспечивает адекватную работу многих внутренних процессов организма, что способствует росту и правильному развитию эмбриона в матке на протяжении всего периода гестации, а нормальное течение беременности в I триместре является залогом благополучия на всех последующих этапах, включая ее исходы, прогноз и развитие для новорожденного [18].

● **Таблица 4.** Материнские и неонатальные исходы беременности
 ● **Table 4.** Maternal and neonatal outcomes of pregnancies

Показатели	Группа 1 (n = 14) 25(ОН)D ≤ 10 нг/мл		Группа 2 (n = 62) 25(ОН)D – 10–30 нг/мл		Группа 3 (n = 12) 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл		Достоверность
	Угроза (n = 12)	Физиол. течение (n = 2)	Угроза (n = 43)	Физиол. течение (n = 19)	Угроза (n = 4)	Физиол. течение (n = 8)	p-value
Преэклампсия (%)	0%	0%	9,3% (4)	15,8% (3)	0%	25% (2)	p > 0,05
Плацентарная недостаточность (%)	8,3% (1)	0%	2,3% (1)	0%	0%	0%	p > 0,05
ЗРП (%)	0%	0%	2,3% (1)	0%	0%	0%	p > 0,05
Неразвивающаяся беременность (%)	8,3% (1)	0%	11,6% (5)	0%	0%	0%	p = 0,216
Преждевременные роды на сроке 32–37 нед. (%)	25% (3)	0%	9,3% (4)	5,3% (1)	0%	0%	p ₁₋₃ = 0,268
Досрочное прерывание беременности (%)	33,5% (4)		16,1% (10)		0%		p ₁₋₃ = 0,045
Срочные роды (%)	58,3% (7)	100% (2)	62,8% (27)	94,7% (18)	100% (4)	75% (6)	p ₁₋₃ = 0,120
Роды через естественные родовые пути (%)	41,7% (5)	50% (1)	45,2% (28)	68,4% (13)	75% (9)	75% (6)	p ₁₋₃ = 0,099
КС по экстренным показаниям (%)	33,3% (4)	50% (1)	19,4% (12)	21,1% (4)	16,67% (2)	25% (2)	p = 0,276
Апгар при рождении (SD)	7,6 ± 0,5	7,5 ± 0,5	7,6 ± 0,7	7,8 ± 0,8	6,6 ± 2,5	7,1 ± 0,6	p > 0,05
Вес новорожденного (г) (SD)	3010,6 ± 576,7	3202,7 ± 640,5	3523,2 ± 515,5	3460 ± 465,7	3062,5 ± 806,9	3350,8 ± 565,5	p ₁₋₃ > 0,05
Рост новорожденного (см) (SD)	50,1 ± 3,4	51,2 ± 3,2	50,4 ± 6,9	51,2 ± 5,4	49,4 ± 5,6	52,1 ± 6,2	p ₁₋₃ > 0,05

ВЫВОДЫ

Было доказано, что дефицит витамина D обуславливает неблагоприятные осложнения беременности: вторичная гипертензия и преэклампсия [19], увеличение частоты кесарева сечения и спонтанных преждевременных родов [20, 21], развитие бактериального вагиноза на ранних сроках беременности [22], гестационный сахарный диабет [23]. В нашем исследовании в I триместре среди беременных с недостаточностью витамина D на первом месте среди осложнений оказались ранний и поздний угрожающий выкидыш и преждевременные роды. При этом частота и выраженность симптомов напрямую коррелирует с уровнем витамина D. Так, в группе с выраженным дефицитом витамина D < 10 нг/мл риск развития невынашивания беременности превышает популяционный показатель в 2 раза, который состав-

ляет 15–20%, что демонстрирует важность определения уровня 25(ОН)D в крови пациенток как на прегравидарном этапе, так и контроль в I триместре гестации. При этом назначение доз холекальциферола может носить как персонализированный профилактический, так и лечебный характер, что рекомендовано ВОЗ, Российской ассоциацией эндокринологов, Европейским обществом эндокринологов (European Society of Endocrinology – ESE), Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE), что способствует улучшению течения и исхода беременности. Уровень витамина D является одним из индикаторов женского репродуктивного здоровья.



Поступила / Received 12.10.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 29.10.2021
 Принята в печать / Accepted 30.10.2021

Список литературы

1. Tamblyn J.A., Hewison M., Wagner C.L., Bulmer J.N., Kilby M.D. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *J Endocrinol.* 2015;224(3):R107–121. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0642>.
2. Kiely M.E., Wagner C.L., Roth D.E. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;201:105669. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669>.
3. Gonçalves D.R., Braga A., Braga J., Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(5):e13022. <https://doi.org/10.1111/aji.13022>.
4. Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S., Chan S.Y., Westwood M., Gupta J. et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol.* 2018;236(2):R93–R103. <https://doi.org/10.1530/joe-17-0491>.
5. Dominguez M., Alvarez S., de Lera A.R. Natural and Structure-based RXR Ligand Scaffolds and Their Functions. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(6): 631–662. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160617072521>.
6. Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018;3(3):4–19. <https://doi.org/10.17816/JOWD6734-19>.
7. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients.* 2018;10(11):1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>.
8. Bivona G., Agnello L., Ciccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(3):331–334. <https://doi.org/10.5114/cej.2018.80053>.
9. Беспалова О.Н., Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю. Экспрессия витамина D и его рецепторов в ворсинчатом хорионе при неразвивающейся беременности. *Акушерство и гинекология.* 2019;1(1):89–96. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.89-96>.
10. Kwak-Kim J., Skariah A., Wu L., Salazar D., Sung N., Ota K. Humoral and cellular autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures: A possible role of vitamin D. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):943–947. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.015>.

11. Hou H., Zhang J.Y., Chen D., Deng F., Morse A.N., Qiu X. et al. Altered decidual and placental catabolism of vitamin D may contribute to the aetiology of spontaneous miscarriage. *Placenta*. 2020;92:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.01.013>.
12. Tamblin J.A., Jeffery L.E., Susarla R., Lissauer D.M., Coort S.L., Garcia A.M. et al. Transcriptomic analysis of vitamin D responses in uterine and peripheral NK cells. *Reproduction*. 2019;158(2):211–221. <https://doi.org/10.1530/rep-18-0509>.
13. Borghot M.V., Wyns C., Mélo die V.B., Christine W. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
14. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;10:2739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>.
15. Зазерская И.Е., Шелепова Е.С., Ширинян Л.В., Кузнецова Л.В. Витамин D и гестационные риски. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(2):48. <https://doi.org/10.14341/osteop2016248-48>.
16. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Hena u S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>.
17. Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112–123. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.001>.
18. Pilz S., Zittermann A., Obeid R., Hahn A., Pludowski P., Trummer C. et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2241. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102241>.
19. Serrano-Díaz N.C., Gamboa-Delgado E.M., Domínguez-Urrego C.L., Vesga-Varela A.L., Serrano-Gómez S.E., Quintero-Lesmes D.C. Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Biomedica*. 2018;38(1 Suppl):43–53. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3683>.
20. Mumford S.L., Garbose R.A., Kim K., Kissell K., Kuhr D.L., Omosigbo U.R. et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):725–732. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30153-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30153-0).
21. Woo J., Giurgescu C., Wagner C.L. Evidence of an Association Between Vitamin D Deficiency and Preterm Birth and Preeclampsia: A Critical Review. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(5):613–629. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13014>.
22. Jefferson K.K., Parikh H.I., Garcia E.M., Edwards D.J., Serrano M.G. et al. Relationship between vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy. *J Perinatol*. 2019;39(6):824–836. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0343-8>.
23. Maddaloni E., Cavallari I., Napoli N., Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res*. 2018;50:161–176. <https://doi.org/10.1159/000486083>.

References

1. Tamblin J.A., Hewison M., Wagner C.L., Bulmer J.N., Kilby M.D. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *J Endocrinol*. 2015;224(3):R107–121. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0642>.
2. Kiely M.E., Wagner C.L., Roth D.E. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;201:105669. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669>.
3. Gonçalves D.R., Braga A., Braga J., Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(5):e13022. <https://doi.org/10.1111/aji.13022>.
4. Ganguly A., Tamblin J.A., Finn-Sell S., Chan S.Y., Westwood M., Gupta J. et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol*. 2018;236(2):R93–R103. <https://doi.org/10.1530/joe-17-0491>.
5. Domínguez M., Alvarez S., de Lera A.R. Natural and Structure-based RXR Ligand Scaffolds and Their Functions. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(6):631–662. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160617072521>.
6. Bakleicheva M.O., Kovaleva I.V., Bepalova O.N., Kogan I.Yu. Effects of vitamin D on a woman's reproductive health. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;3(4):4–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD6734-19>.
7. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018;10(11):1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>.
8. Bivona G., Agnello L., Ciccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(3):331–334. <https://doi.org/10.5114/cej.2018.80053>.
9. Bepalova O.N., Bakleicheva M.O., Kovaleva I.V., Tolibova G.Kh., Tral T.G., Kogan I.Yu. Expression of vitamin D and its receptors in the villous chorion in missed abortion. *Akusherstvo i ginekologia = Obstetrics and Gynecology*. 2019;11(1):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.89-96>.
10. Kwak-Kim J., Skariah A., Wu L., Salazar D., Sung N., Ota K. Humoral and cellular autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures: A possible role of vitamin D. *Autoimmun Rev*. 2016;15(10):943–947. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.015>.
11. Hou H., Zhang J.Y., Chen D., Deng F., Morse A.N., Qiu X. et al. Altered decidual and placental catabolism of vitamin D may contribute to the aetiology of spontaneous miscarriage. *Placenta*. 2020;92:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.01.013>.
12. Tamblin J.A., Jeffery L.E., Susarla R., Lissauer D.M., Coort S.L., Garcia A.M. et al. Transcriptomic analysis of vitamin D responses in uterine and peripheral NK cells. *Reproduction*. 2019;158(2):211–221. <https://doi.org/10.1530/rep-18-0509>.
13. Borghot M.V., Wyns C., Mélo die V.B., Christine W. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
14. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;10:2739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>.
15. Zazerskaya I.E., Shelepova E.S., Shirinyan L.V., Kuznetsova L.V. Vitamin D and gestational risks. *Osteoporosis and osteopathy = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):48. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteop2016248-48>.
16. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Hena u S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>.
17. Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112–123. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.001>.
18. Pilz S., Zittermann A., Obeid R., Hahn A., Pludowski P., Trummer C. et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2241. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102241>.
19. Serrano-Díaz N.C., Gamboa-Delgado E.M., Domínguez-Urrego C.L., Vesga-Varela A.L., Serrano-Gómez S.E., Quintero-Lesmes D.C. Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Biomedica*. 2018;38(1 Suppl):43–53. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3683>.
20. Mumford S.L., Garbose R.A., Kim K., Kissell K., Kuhr D.L., Omosigbo U.R. et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):725–732. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30153-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30153-0).
21. Woo J., Giurgescu C., Wagner C.L. Evidence of an Association Between Vitamin D Deficiency and Preterm Birth and Preeclampsia: A Critical Review. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(5):613–629. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13014>.
22. Jefferson K.K., Parikh H.I., Garcia E.M., Edwards D.J., Serrano M.G. et al. Relationship between vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy. *J Perinatol*. 2019;39(6):824–836. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0343-8>.
23. Maddaloni E., Cavallari I., Napoli N., Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res*. 2018;50:161–176. <https://doi.org/10.1159/000486083>.

Информация об авторах:

Ковалева Ирина Владимировна, врач-гинеколог высшей категории, АВА-ПЕТЕР; 197372, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, д. 4/1; drkovaleva@mail.ru

Баклейчева Маргарита Олеговна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; bakleicheva@gmail.com

Беспалова Олеся Николаевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; shiggerra@mail.ru

Information about the authors:

Irina V. Kovaleva, Gynecologist of the Highest Category, AVA-PETER Ltd; 4/1, Ilyushin St., St Petersburg, 197372, Russia; drkovaleva@mail.ru
Margarita O. Bakleicheva, Junior Researcher, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; bakleicheva@gmail.com

Olesya N. Bepalova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; shiggerra@mail.ru

Грибковая инфекция мочевых путей в амбулаторной практике: подходы к диагностике и лечению

Н.В. Стуров, <https://orcid.org/0000-0002-3138-8410>, sturov-nv@rudn.ru

С.В. Попов✉, <https://orcid.org/0000-0002-0567-4616>, servit77@yandex.ru

И.Ю. Шмельков, <https://orcid.org/0000-0002-7373-7156>, doctorshmelkov@gmail.com

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. В последние годы возрастает роль грибковой инфекции у стационарных и амбулаторных больных. При этом рекомендации по длительности лечения амбулаторных пациентов с грибковой инфекцией мочевых путей (ИМП) в настоящее время отсутствуют.

Цель. Оптимизировать методы диагностики и лечения амбулаторных пациентов с грибковой ИМП.

Материалы и методы. Для выявления грибов в моче была усовершенствована методика Е. Конеман et al. 1997 г. Проведено обследование 56 больных с грибковой ИМП. У 53 пациентов изучена эффективность препарата флуконазол в лечении грибковой ИМП.

Результаты. *Candida albicans* выявлена в 37% случаев грибковой ИМП у амбулаторных больных. Факторы риска грибковой ИМП у амбулаторных больных включают: антибактериальную терапию, инфравезикальную обструкцию, сахарный диабет 2-го типа и наличие мочевого дренажа. Микробиологическая эффективность терапии флуконазолом в течение 7, 10 и 14 дней составила 83,0, 94,3 и 96,2% соответственно. Рост грибов в моче через месяц после лечения отсутствовал у 86,7% больных. У амбулаторных больных с грибковой ИМП без сахарного диабета 2-го типа эффективность применения флуконазола в дозе 150 мг в сутки в течение 7 дней составила 94,9%. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после 7 дней терапии эффективность составила 50,0%.

Выводы. Наиболее частым возбудителем грибковой ИМП у амбулаторных больных является *Candida albicans*. Для выявления грибов в моче следует проводить посев образцов мочи на селективные среды, увеличивая посевной объем до 0,1 мл, и продлевая время инкубации до 96 ч. Флуконазол является высокоэффективным средством лечения грибковой ИМП в дозе 150 мг в сутки в течение 7 дней, однако у пациентов с сахарным диабетом терапия должна продолжаться не менее 10 дней.

Ключевые слова: грибы, *Candida*, инфекция, мочевые пути, флуконазол

Для цитирования: Стуров Н.В., Попов С.В., Шмельков И.Ю. Грибковая инфекция мочевых путей в амбулаторной практике: подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):138–142. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-138-142>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fungal urinary tract infection in outpatient practice: approaches to diagnosis and treatment

Nikolay V. Sturov, <https://orcid.org/0000-0002-3138-8410>, sturov-nv@rudn.ru

Sergey V. Popov✉, <https://orcid.org/0000-0002-0567-4616>, servit77@yandex.ru

Ilya Yu. Shmelkov, <https://orcid.org/0000-0002-7373-7156>, doctorshmelkov@gmail.com

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. In recent years, the role of fungal infection in inpatient and outpatient patients has been increasing. At the same time, there are currently no recommendations on the duration of treatment of outpatient patients with fungal urinary tract infection (UTI).

Aim of the study. Optimization of methods of diagnosis and treatment of outpatient patients with fungal UTI.

Materials and methods. To detect fungi in urine, the E. Koneman et al. (1997) method was improved. 56 patients with fungal UTI were examined. The efficacy of fluconazole in the treatment of fungal UTI was studied in 53 patients.

Results. *Candida albicans* was detected in 37% of cases of fungal UTI in outpatient patients. Risk factors for fungal UTI in outpatient patients include: antibacterial therapy, infravesical obstruction, type 2 diabetes mellitus and the presence of urinary drainage. The microbiological efficacy of fluconazole therapy for 7, 10 and 14 days was 83.0%, 94.3% and 96.2%, respectively. The growth of fungi in the urine a month after treatment was absent in 86.7% of patients. In outpatient patients with fungal UTI without type 2 diabetes mellitus, the efficacy of fluconazole at a dose of 150 mg per day for 7 days was 94.9%. In patients with type 2 diabetes mellitus after 7 days of therapy, the efficacy was 50.0%.

Conclusions. The most common causative agent of fungal UTI in outpatient patients is *Candida albicans*. To detect fungi in urine, samples should be seeded on selective media, while increasing the seeding volume to 0.1 ml and extending the incubation time to 96 hours. Fluconazole is a highly effective treatment for fungal UTI at a dose of 150 mg per day for 7 days, however, in patients with diabetes mellitus, therapy should last at least 10 days.

Keywords: fungi, *Candida*, infection, urinary tract, fluconazole

For citation: Sturov N.V., Popov S.V., Shmelkov I.Yu. Fungal urinary tract infection in outpatient practice: approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):138–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-138-142>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, вызванные условно-патогенными возбудителями, особенно часто выявляют у пациентов с иммунодефицитами после трансплантации органов и у онкологических больных [1–4]. На частоту инфекций оказывают влияние пол, возраст, иммунный статус, состояние питания, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний [1, 5–7]. В этиологической структуре инфекций возрастает роль грибковых возбудителей [8, 9]. В 80-е и 90-е годы прошлого столетия 90% всех нозокомиальных инфекций имели бактериальное происхождение, а вирусные, грибковые возбудители и простейшие встречались значительно реже [10].

Исследования, проведенные с 2008 по 2017 г., продемонстрировали увеличение доли грибковых возбудителей при микробиологическом исследовании мочи с 0,11% до 0,75% у амбулаторных и с 5,01% до 10,63% у госпитализированных пациентов [11].

Наиболее часто появление грибов в моче связано с контаминацией, колонизацией или инфекцией мочевых путей (ИМП), однако в части случаев эти микроорганизмы могут вызывать простатит и диссеминированный грибковый процесс [11, 12].

К наиболее важным факторам риска кандидурии относят: оперативные вмешательства на мочевых путях, сахарный диабет, антибактериальную терапию, наличие дренажей в мочевых путях, функциональное или анатомическое нарушение оттока мочи и пожилой возраст [4–6, 8, 9, 11, 13–15].

Противогрибковая терапия показана при выявлении грибов в моче у пациентов с симптомами ИМП, у иммунокомпрометированных больных, новорожденных с низкой массой тела, а также перед урологическими оперативными вмешательствами [11, 13, 16–20]. Наиболее распространенным препаратом для лечения грибковой ИМП является флуконазол [8, 21]. Российские рекомендации для больных блоком интенсивной терапии определяют терапию флуконазолом в течение 7–14 дней в дозе 3 мг/кг/сут [22]. Для амбулаторных пациентов с бессимптомной кандидурией, которым показано проведение противогрибковой терапии, точные сроки лечения не установлены [20]. Рекомендации по длительности лечения амбулаторных пациентов с фунгурией и симптомами ИМП отсутствуют [22].

В связи с вышеизложенным особый интерес в настоящее время представляют исследования роли и тактики лечения грибковой ИМП у амбулаторных пациентов.

Цель исследования – оптимизировать методы диагностики и лечения амбулаторных пациентов с грибковой ИМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы мочи амбулаторных пациентов с симптомами ИМП, направленные в лабораторию клинической микробиологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, наряду с бактериологическим, подвергались и микологическому исследованию. Всего были исследованы образцы мочи 1 842 больных. Для обнаружения грибковых патогенов была модифицирована методика, предложенная E.W. Koneman et al., с увеличением посевного объема и времени инкубации [23, с. 139–140]. При выделении чистой культуры образцы мочи в объеме 0,1 мл засеивали на плотную среду Сабуро с хлорамфениколом и инкубировали в течение 24 ч при температуре 37 °С, а затем в течение 72 ч при температуре 30 °С. Чувствительность данной методики составляет 100 КОЕ/мл, что соответствует росту одной колонии. Диагностическим титром грибкового возбудителя считался уровень $> 10^3$ КОЕ/мл. Для идентификации штаммов *Candida* использовалась тест-система Auxocolor (Bio Rad, США), чувствительность выделенных штаммов грибов к противогрибковым препаратам определялась с помощью тест-системы Fungitest (Bio Rad, США).

На первом этапе при положительном результате микологического исследования пациенту проводилось стандартное обследование, включающее в себя опрос, сбор анамнеза, осмотр и повторное микробиологическое обследование мочи.

На втором этапе больным с выявленной грибковой ИМП проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование, включающее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, а также трансректальное ультразвуковое исследование простаты у мужчин.

Таким образом, в исследование включали больных с факторами риска возникновения грибковой ИМП и двумя положительными результатами микологического исследования мочи.

Повторное микологическое исследование мочи у больных с мочевыми дренажами проводилось после замены дренажа. Все случаи бессимптомной фунгурии у таких пациентов считались контаминацией и в исследование не включались.

Кроме того, на втором этапе исследования больным назначали противогрибковую терапию на 10 дней. На 7-й день противогрибковой терапии проводилось микологическое исследование мочи, при сохранении фунгурии курс лечения продлевали до 14 дней, при этом посев мочи на грибковую микрофлору осуществляли на 10-й и 14-й день. С целью оценки отдаленных результатов лечения контрольное микологическое исследование

мочи проводили через месяц после окончания противогрибковой терапии.

Для проведения противогрибковой терапии использовался наиболее предпочтительный препарат в лечении кандидоза мочевых путей – флуконазол в дозе 150 мг однократно в сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате микологического исследования у 56 из 1 842 (3,0%) больных (31 мужчина и 25 женщин) в двух последовательных посевах мочи, выполненных с интервалом более 48 ч, выявлена грибковая ИМП. Возраст больных грибковой ИМП составил 21–91 год (средний возраст 62,7 года).

У 30 больных обнаружены представители *Candida non-albicans*: 11 – *Candida parapsilosis*, 4 – *Candida kefyr* и по 3 – *Candida zeylanoides*, *Candida dubliniensis*, *Candida lipolytica*, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis*. У 20 больных выявлена *Candida albicans*, а у 4 – *Trichosporon asahii*. Также обнаружено по одному штамму *Geotrichum candidum* и *Cryptococcus unigutulatus*. Этиологическую структуру грибковой ИМП у исследованных больных демонстрирует *рис. 1*.

В ходе обследования были выявлены факторы риска грибковой ИМП у амбулаторных больных: предшествующая антибактериальная терапия у 43 пациентов, инфравезикальная обструкция – у 18, сахарный диабет 2-го типа – у 14 и наличие мочевого дренажа у 12 больных. Согласно полученным результатам больные были разделены на 4 группы исследования: 1-я группа – после антибактериальной терапии, 2-я группа – с инфравезикальной обструкцией, 3-я группа – с сахарным диабетом 2-го типа и 4-я группа – с мочевым дренажом. В 42,8% случаев возникновению грибковой ИМП способствовали два и более предрасполагающих факторов.

Во втором этапе исследования приняли участие 53 больных (28 мужчин и 25 женщин) с грибковой ИМП, у которых выявленный возбудитель был чувствителен к флуконазолу *in vitro*. Таким образом, частота выявления

чувствительных *in vitro* к флуконазолу штаммов грибковой ИМП у амбулаторных больных составила 94,6%.

В результате терапии флуконазолом эрадикации возбудителя удалось добиться у 51 (96,2%) больного. Рост грибковых патогенов через месяц после лечения отсутствовал при посеве мочи у 46 (86,7%) исследованных пациентов. Микробиологическая эффективность терапии флуконазолом в течение 7, 10 и 14 дней составила 83,0, 94,3 и 96,2% соответственно. Динамику фунгурии у пациентов в группах исследования на фоне лечения демонстрирует *рис. 2*.

Терапия флуконазолом во всех группах исследования оказалась безопасной. Лишь у 5 (9,4%) пациентов на фоне лечения возникли нежелательные реакции, которые, в свою очередь, были кратковременными и не привели к необходимости отмены препарата.

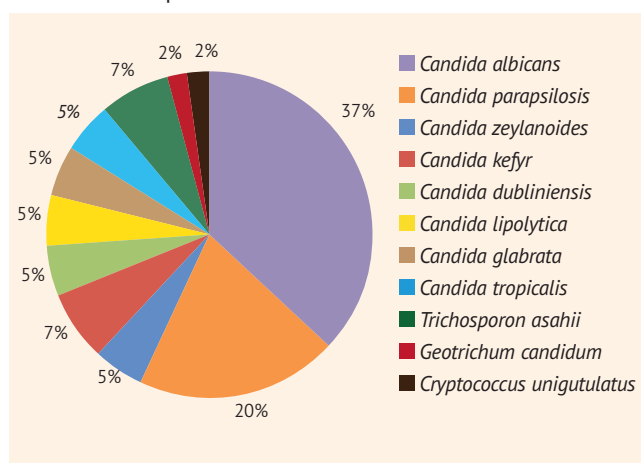
ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ранее проведенных исследований не менее половины случаев фунгурии обусловлены наличием в моче *Candida albicans* [24]. По данным настоящего исследования в этиологической структуре кандидурии отмечается снижение частоты выявления грибов *Candida albicans* (до 37%), а также увеличение числа редких представителей *Candida*. По данным M. Gajdács et al. 2019 г., доля *Candida albicans* составила 59%, при этом видовое соотношение возбудителей грибковой ИМП изменилось – выросла частота обнаружения *Candida glabrata* [11]. Данное обстоятельство имеет важное практическое значение, т.к. *Candida albicans*, в отличие от других представителей рода *Candida*, обладает природной чувствительностью к флуконазолу – препарату выбора в лечении грибковой ИМП.

Отсутствие нарушений иммунного статуса в виде нейтропении или при применении иммуносупрессоров, вероятно, объясняет низкую частоту грибковой ИМП у амбулаторных пациентов (3,0%). С другой стороны, ранее были опубликованы данные, согласно которым обнаружение грибковых патогенов в моче у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии достигало 31% и в боль-

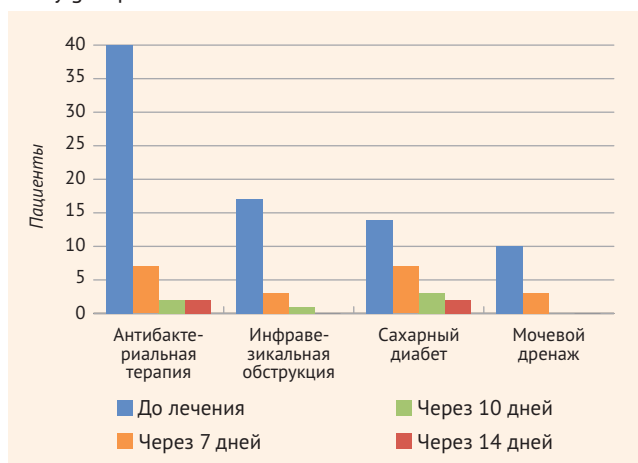
● **Рисунок 1.** Этиологическая структура грибковой ИМП у амбулаторных больных

● **Figure 1.** Etiological patterns of fungal urinary tract infection in outpatients



● **Рисунок 2.** Динамика фунгурии и пациентов в группах исследования

● **Figure 2.** Trends of changes in funguria and patients in the study groups



шинстве случаев было связано с наличием мочевого дренажа [24]. При проведении данного исследования случаи кандидурии при повторном микологическом исследовании, выявленные у больных с мочевыми дренажами позднее 48 ч после замены дренажа, считали колонизацией мочевых путей и в исследование не включали. Данное обстоятельство объясняет выявление грибковой ИМП у больных с мочевыми дренажами лишь в 21,4%. Таким образом, случаи кандидурии, связанные с колонизацией мочевых путей грибковыми возбудителями, очевидно, возникают чаще.

По результатам проведенного исследования у 56 больных с грибковой ИМП наблюдались следующие клинические проявления заболевания: поллакиурия (более 8 раз в сутки) – у 28 (50,0%) пациентов, болевые ощущения над лоном или в промежности – у 16 (28,6%), дизурия – у 12 (21,4%). По данным ультразвукового исследования у большинства обследованных мужчин выявлена доброкачественная гиперплазия простаты (64,5%) и признаки инфравезикальной обструкции (82,2%). У женщин ультразвуковые признаки хронического цистита в виде утолщения стенки мочевого пузыря встречались значительно реже (36,6%). Таким образом, клинические проявления в виде поллакиурии могли быть обусловлены не грибковой ИМП, а другим заболеванием. Однако при проведении обследования у 16 (28,6%) больных не было выявлено сопутствующих заболеваний или состояний, способных вызвать симптомы ИМП, и у 11 (68,7%) пациентов наблюдалась поллакиурия. Полученные данные позволяют предположительно считать поллакиурию наиболее характерным симптомом грибковой ИМП. Изучение лабораторных показателей мочи больных грибковой ИМП свидетельствует о низкой диагностической ценности лейкоцитурии, эритроцитурии и уровня pH мочи при выявлении данного заболевания.

Результаты лечения грибковой ИМП у амбулаторных больных свидетельствуют о высокой эффективности флуконазола в течение 7 дней в дозе 150 мг в сутки. Эффективность лечения в 1-й, 2-й и 4-й группах исследования была высокой после 7 дней терапии. У пациентов с сахарным диабетом полученные результаты эффективности через 7 дней лечения были статистически незначимыми (критерий Вилкоксона, $T_{\text{эмп}} = 15$ при $T_{\text{кр}} = 7$), однако при расчете через 10 дней результаты были значимыми ($T_{\text{эмп}} = 6$ при $T_{\text{кр}} = 7$). Таким образом, у амбулаторных больных с грибковой ИМП без сахарного диабета 2-го типа эффективность терапии грибковой ИМП в течение 7 дней составила 94,9%. У пациентов с грибковой ИМП и сопутствующим сахарным диабетом терапия флуконазолом в течение 7 дней эффективна лишь у 50,0% больных и должна продолжаться 10 дней. Данное обстоятельство можно объяснить тем, что среди факторов риска грибковой ИМП в данном исследовании антибактериальная терапия, инфравезикальная обструкция и наличие мочевого дренажа не являются факторами иммуносупрессии. В большей степени эти предрасполагающие факторы способствуют усилению колонизации грибами мочевых путей, что при сочетании двух и более из этих факторов приводит к грибковой ИМП. При этом у больных сахарным диабетом 2-го типа явления иммуно-

супрессии, возможно, обусловлены снижением фагоцитарной способности нейтрофилов при дефиците инсулина, а фактор усиления колонизации грибами *Candida* проявляется в повышенной концентрации глюкозы в моче [3, 6, 18].

ВЫВОДЫ

Интерес к проблеме грибковой инфекции связан прежде всего с недостаточным изучением данной формы заболевания у амбулаторных пациентов. При этом исследования грибковой инфекции у иммунокомпрометированных больных ведутся достаточно широко [4, 5, 9, 11, 14, 15, 18, 19, 25–31]. В настоящее время, у больных в многопрофильных стационарах в 10,6% посевов мочи выявляют рост грибковых патогенов [11]. В нашем исследовании у 3,0% амбулаторных пациентов при микробиологическом исследовании мочи выявлен рост грибов, что соответствует литературным данным.

Частота выявления чувствительных *in vitro* к флуконазолу штаммов грибковой ИМП у амбулаторных пациентов составила 94,6%. В этиологической структуре грибковой ИМП у амбулаторных больных доля *Candida albicans* составляет 37%. Аналогичные исследования, проведенные в последующие годы, определили сохранение ведущей роли *Candida albicans* у амбулаторных пациентов с ИМП [11].

Сегодня для диагностики грибковой ИМП может применяться лишь культуральное исследование [20]. При проведении настоящего исследования была усовершенствована методика микологического исследования мочи по Е. Koneman et al. 1997 г. [23]. Увеличение посевного объема до 0,1 мл и продление времени инкубации при температуре 30 °C до 72 ч позволило интенсифицировать рост колоний грибов, оптимизировав условия для верификации возбудителя ИМП при установлении диагноза и контроле эффективности противогрибковой терапии флуконазолом в дозе 150 мг/сут.

Факторы риска развития грибковой ИМП определяют продолжительность терапии флуконазолом в амбулаторной практике. У амбулаторных больных с грибковой ИМП без сахарного диабета 2-го типа эффективность терапии в течение 7 дней составила 94,9%. У амбулаторных больных с грибковой ИМП и сахарным диабетом 2-го типа при использовании флуконазола в дозе 150 мг/сут в течение 7 дней эффективность составила 50,0%.

Высокий профиль безопасности флуконазола у амбулаторных больных с грибковой ИМП подтвержден отсутствием серьезных нежелательных реакций.

В настоящее время увеличение количества иммунокомпрометированных больных, в т. ч. за счет роста заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа, наряду с изменением этиологической структуры фунгурии в пользу штаммов, отличных от *Candida albicans*, приводит к снижению эффективности флуконазола у пациентов с грибковой ИМП. Данная тенденция будет определять необходимость продолжения исследований эффективности диагностики и терапии грибковой ИМП.



Поступила / Received 19.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 03.12.2021
Принята в печать / Accepted 10.12.2021

Список литературы / References

- Datta R., Wang T., Zhu M., Dembry L., Han L., Allore H. et al. Antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria or candiduria in advanced cancer patients transitioning to comfort measures. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(4):470–472. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.22>.
- Li D., Xia R., Zhang Q., Bai C., Li Z., Zhang P. Evaluation of candidemia in epidemiology and risk factors among cancer patients in a cancer center of China: an 8-year case-control study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):536–544. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2636-x>.
- Lundstrom T., Sobel J. Nosocomial Candiduria: A Review. *Clin Infect Dis.* 2001;32(11):1602–1607. <https://doi.org/10.1086/320531>.
- Whitney L.C., Bicanic T. Treatment Principles for Candida and Cryptococcus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6):a024158. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024158>.
- Marak M.B., Dhanashree B. Antifungal Susceptibility and Biofilm Production of *Candida* spp. Isolated from Clinical Samples. *Int J Microbiol.* 2018;10:7495218. <https://doi.org/10.1155/2018/7495218>.
- Rishpan M.S., Kabbian J.S. Candiduria in Catheter Associated Urinary Tract Infection with Special Reference to Biofilm Production. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):DC11–13. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13910.6690>.
- Sohail M., Khurshid M., Saleem H., Javed H., Khan A.A. Characteristics and Antibiotic Resistance of Urinary Tract Pathogens Isolated From Punjab, Pakistan. *Jundishapur J Microbiol.* 2015;8(7):e19272. <https://doi.org/10.5812/jjm.19272v2>.
- Alfouzan W.A., Dhar R. Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet? *J Mycol Med.* 2017;27(3):293–302. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.04.005>.
- Gharanfoli A., Mahmoudi E., Torabizadeh R., Katirae F., Faraji S. Isolation, characterization, and molecular identification of *Candida* species from urinary tract infections. *Curr Med Mycol.* 2019;5(2):33–36. <https://doi.org/10.18502/cmm.5.2.1159>.
- Dembner A.G., Pfister R.C. Fungal infection of the urinary tract: demonstration by antegrade pyelography and drainage by percutaneous nephrostomy. *AJR Am J Roentgenol.* 1977;129(3):415–418. <https://doi.org/10.2214/ajr.129.3.415>.
- Gajdacs M., Dóczi I., Ábrók M., Lázár A., Burián K. Epidemiology of candiduria and *Candida* urinary tract infections in inpatients and outpatients: results from a 10-year retrospective survey. *Cent European J Urol.* 2019;72(2):209–214. <https://doi.org/10.5173/ceju.2019.1909>.
- Li Z., Wen J., Zhang N. Empysematous prostatic abscess due to candidiasis: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e19391. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019391>.
- Климко Н.Н. Рекомендации IDSA по ведению пациентов с кандидозом и клиническое применение каспофунгина. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2004;(4):394–396. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2004/4/cmca-2004-t06-n4-p394/>. Klimko N.N. IDSA recommendations for the management of patients with candidiasis and clinical use of caspofungin. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2004;(4):394–396. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2004/4/cmca-2004-t06-n4-p394/>.
- Clifford T.G., Katebian B., Van Horn C.M., Bazargani S.T., Cai J., Miranda G. et al. Urinary tract infections following radical cystectomy and urinary diversion: a review of 1133 patients. *World J Urol.* 2018;36(5):775–781. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2181-2>.
- Fazeli A., Kordbacheh P., Nazari A., Daie Ghazvini R., Mirhendi H. Candiduria in Hospitalized Patients and Identification of Isolated *Candida* Species by Morphological and Molecular Methods in Ilam, Iran. *Iran J Public Health.* 2019;48(1):156–161. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30847324/>.
- Benjamin M.D., Jolivet E., Desbois N., Pignol J., Ketterer-Martinon S., Pierre-Louis L., Flechelles O. Fungal colonization in preterm neonates weighing less than 1500g admitted to the neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr.* 2016;23(9):887–894. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.05.018>.
- Jacobs D.M., Dilworth T.J., Beyda N.D., Casapao A.M., Bowers D.R. Overtreatment of Asymptomatic Candiduria among Hospitalized Patients: a Multi-institutional Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(1):e01464–1417. <https://doi.org/10.1128/AAC.01464-17>.
- Kauffman C.A. Candiduria. *Clin Infect Dis.* 2005;41(6 Suppl.):S371–376. <https://doi.org/10.1086/430918>.
- Kauffman C.A., Vazquez J.A., Sobel J.D., Gallis H.A., McKinsey D.S., Karchmer A.W. et al. Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):14–18. <https://doi.org/10.1086/313583>.
- Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1–50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.
- Martell O. Immunology of urinary tract infections. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821646/>.
- Климко Н.Н. (ред.) *Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские рекомендации.* 2-е изд., доп. М.: Фармтек; 2015. 96 с. Режим доступа: <https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2015-Diagnostika-i-lechenie-mikozov-v-ORIT.pdf>. Klimko N.N. (ed.) *Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units. Russian recommendations.* 9th ed. (revised). Moscow: Pharmtek; 2015. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2015-Diagnostika-i-lechenie-mikozov-v-ORIT.pdf>.
- Koneman E., Allen S., Dowell V., Janda W., Sommers H., Winn W. *Diagnóstico Microbiológico: Texto y Atlas Color.* 3rd ed. Mexico: Editorial Médica Panamericana; 1997.
- Sobel J.D., Vazquez J.A. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol.* 1999;17(6):410–414. <https://doi.org/10.1007/s003450050167>.
- Al-Obaid K., Asadzadeh M., Ahmad S., Ziauddin Khan Z. Population structure and molecular genetic characterization of clinical *Candida* tropicalis isolates from a tertiary-care hospital in Kuwait reveal infections with unique strains. *PLoS ONE.* 2017;12(8):e0182292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182292>.
- García-Agudo L., Rodríguez-Iglesias M., Carranza-González R. Nosocomial Candiduria in the Elderly: Microbiological Diagnosis. *Mycopathologia.* 2018;183(3):591–596. <https://doi.org/10.1007/s11046-017-0232-7>.
- Hu W., Xie S., Yu F., Hao W. Characteristics of pathogens and mortality predictors of older Chinese patients with nosocomial urinary tract infections. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(6):541–546. <https://doi.org/10.1111/ggi.13661>.
- Lima G.M.E., Nunes M.O., Chang M.R., Tsujisaki R.A.S., Nunes J.O., Taira C.L. et al. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from the urine of patients in a university hospital in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017;59:e75. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201759075>.
- Odabasi Z., Mert A. Candida urinary tract infections in adults. *World J Urol.* 2020;38(11):2699–2707. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02991-5>.
- Peman J., Ruiz-Gaitan A. Candidemia from urinary tract source: the challenge of candiduria. *Hosp Pract (1995).* 2018;46(5):243–245. <https://doi.org/10.1080/21548331.2018.1538623>.
- Sobel J.D. Management of asymptomatic candiduria. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;11(3–4):285–288. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(99\)00031-x](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(99)00031-x).

Информация об авторах:

Стуров Николай Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; sturov-nv@rudn.ru

Попов Сергей Витальевич, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института, врач-уролог, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; servit77@yandex.ru

Шмельков Илья Юрьевич, соискатель кафедры общей врачебной практики Медицинского института, врач-уролог, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; doctorshmelkov@gmail.com

Information about the authors:

Nikolay V. Sturov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of General Practice of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; sturov-nv@rudn.ru

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Practice of the Medical Institute, Urologist, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; servit77@yandex.ru

Ilya Yu. Shmelkov, Applicant of the Department of General Practice of the Medical Institute, Urologist, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; doctorshmelkov@gmail.com

Каудальные эпидуральные блокады при хронических болях нижней части спины в трудоспособном возрасте

И.И. Литвинов¹✉, <https://orcid.org/0000-0003-1135-4376>, litorthorus@mail.ru

И.В. Лоховинин², <https://orcid.org/0000-0002-8227-785X>, lohovinin@mail.ru

В.В. Савгачев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7634-1280>, hirurg2288@mail.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Вологодская областная клиническая больница; 160002, Россия, Вологда, ул. Лечебная, д. 17

Резюме

Введение. Хронический болевой синдром спины значительно ограничивает повседневную активность человека, может быть причиной формирования депрессивных состояний и представляет собой существенно более сложную задачу для лечения в сравнении с острой болью.

Цель. Оценить эффективность и безопасность каудальной эпидуральной катетеризации (КЭК) и локальной терапии анестетиками и глюкокортикоидами при хронической неспецифической дискогенной и хронической радикулярной боли в нижней части спины (БНС) у пациентов молодого и среднего возраста.

Материалы и методы. 42 пациента в возрасте от 29 до 59 лет, которым в нейрохирургическом отделении Вологодской областной клинической больницы в 2017–2019 гг. была произведена операция установки каудального эпидурального катетера и пролонгированная инъекционная терапия местными анестетиками и глюкокортикостероидами по поводу хронической неспецифической дискогенной и хронической радикулярной БНС.

Результаты. Гнойно-септических осложнений, гематом позвоночного канала не было. В группе с радикулярным синдромом имели место следующие средние оценки БНС по ВАШ: до КЭК – 78,5 мм; через 5 дней после КЭК – 24,1 мм; через 6 мес. после КЭК – 19,6 мм; через 12 мес. – 17,9 мм. В группе с неспецифической дискогенной БНС средние оценки боли по ВАШ были следующими: до КЭК – 78,1 мм; через 5 дней после КЭК – 21,7 мм; через 6 мес. после КЭК – 20,9 мм; через 12 мес. – 23,4 мм.

Вывод. Наш опыт свидетельствует о достаточно высокой долгосрочной эффективности и безопасности лечения с применением каудальной эпидуральной катетеризации и локальной пролонгированной терапии анестетиками и глюкокортикоидами хронической радикулярной и хронической неспецифической дискогенной боли в нижней части спины у отобранных на основе специальной системы критериев пациентов молодого и среднего возраста.

Ключевые слова: боль нижней части спины, локальная терапия, каудальная эпидуральная инъекционная терапия, анестетики, глюкокортикоиды

Для цитирования: Литвинов И.И., Лоховинин И.В., Савгачев В.В. Каудальные эпидуральные блокады при хронических болях нижней части спины в трудоспособном возрасте. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):143–151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-143-151>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Caudal epidural blockades for chronic pain in the lower back in working age

Igor I. Litvinov¹✉, <https://orcid.org/0000-0003-1135-4376>, litorthorus@mail.ru

Ivan V. Lohovinin², <https://orcid.org/0000-0002-8227-785X>, lohovinin@mail.ru

Vitaly V. Savgachev¹, <https://orcid.org/0000-0001-7634-1280>, hirurg2288@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiyonnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Vologda Regional Clinical Hospital; 17, Curative St., Vologda, 160002, Russia

Abstract

Introduction. Chronic back pain syndrome, which significantly restricts a person's daily activity, can cause the formation of depressive states and is a significantly more difficult task for treatment compared to acute pain.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of caudal epidural catheterization (CEC) and local therapy with anesthetics and glucocorticoids for chronic nonspecific discogenic and chronic radicular low back pain (LBP) in young and middle-aged patients.

Materials and methods. 42 patients aged from 29 to 59 years, who in the neurosurgical department of the Vologda City Hospital No. 1 in 2017–2019 underwent an operation to install a caudal epidural catheter and prolonged injection therapy of local anesthetics and glucocorticosteroids for chronic nonspecific discogenic and chronic radicular LBP.

Results. There were no purulent-septic complications, hematomas of the spinal canal. In the group of patients with radicular syndrome the average values of LBP according to VAS were as follows: before CEC – 78.5 mm; 5 days after CEC – 24.1 mm;

6 months after CEC – 19.6 mm; after 12 months – 17.9 mm. In the group of patients with nonspecific discogenic LBP the average pain estimates for VAS were as follows: before CEC – 78.1 mm; 5 days after CEC – 21.7 mm; 6 months after CEC – 20.9 mm; after 12 months – 23.4 mm.

Conclusion. Our experience indicates a high long-term efficacy and safety of treatment with caudal epidural catheterization and local prolonged therapy with anesthetics and glucocorticoids for chronic radicular and chronic nonspecific discogenic pain in the lower back in young and middle-aged patients selected on the basis of a special system of criteria.

Keywords: low back pain, local therapy, caudal epidural injection therapy, anesthetics, glucocorticoids

For citation: Litvinov I.I., Lokhovinin I.V., Savgachev V.V. Caudal epidural blockades for chronic pain in the lower back in working age. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):143–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-143-151>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Для суммарной оценки «бремени болезни» в настоящее время все чаще используется показатель DALYs (disability-adjusted life years), который представляет собой количество потенциальных лет трудоспособной жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности. Результаты исследований в 188 странах мира показали, что боль в спине (БС) оказывает воздействие на DALYs, сходное с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, бронхолегочными инфекциями и дорожными травмами [1]. Значительный вклад БС в DALYs обусловлен высокой частотой возникновения этой боли у взрослых людей и нередкой трансформацией БС в хроническую форму из-за отсутствия своевременного адекватного купирования данного страдания. В России, к примеру, хроническая БС, по оценкам авторов, имеет место у 26–33% взрослых людей, причем чаще страдают мужчины трудоспособного возраста от 25 до 55 лет [2]. Хроническая БС значительно ограничивает повседневную активность человека, может быть причиной формирования депрессивных состояний и представляет собой существенно более сложную задачу для лечения в сравнении с острой болью [3–5].

Боль в нижней части спины (БНС (англоязычное название – Low back pain)), т. е. боль, ощущаемая в области между XII парой ребер и ягодичными складками, встречается чаще других локализаций БС и имеет тенденцию к существенному росту частоты возникновения во многих странах мира [6]. К примеру, в США с 1992 г. отмечается ежегодное увеличение распространенности БНС на 11,6% во всех демографических группах [6]. Всех пациентов, первично обратившихся с БНС, для улучшения качества диагностики и лечения рекомендуют разделять на три этиопатогенетические категории [6, 7]. Первая категория (1–7%) – пациенты со специфической БНС, обусловленной серьезной патологией, которая может представлять угрозу для жизни и быть причиной инвалидизации. Это заболевания внутренних органов с отраженной БНС (аневризма аорты, гинекологическая патология, заболевания почек, желудка, поджелудочной железы, кишечника и др.), опухоли, в т. ч. метастатические, инфекции, травмы, спондилоартриты (анкилозирующий спондилит, псориатический спондилоартрит и др.), стеноз позвоночного канала с синдромом «конского хвоста» и др. [6–8]. Для выявления данной

категории пациентов с БНС предложена система «красных флажков», т. е. анамнестических и/или клинических «знаков угрозы», которые можно обнаружить при опросе и осмотре пациента [6, 8, 9]. Вторая категория – пациенты с радикулярной болью (4–15%) [6–8]. Данная боль возникает не только вследствие механического компрессионного невралгического воздействия (грыжа диска и др.), но также вследствие асептического, в т. ч. аутоиммунного, воспаления, роль которого в радикулопатии, по мнению авторов, может оказаться ведущей [10–12]. В пользу данного мнения говорит то, что между размером компрессирующего субстрата (грыжи диска и др.) и возникновением боли и ее выраженностью нет прямой пропорциональной зависимости [10, 13]. Известно также, что имеет место спонтанная резорбция секвестрированных межпозвонковых грыж у 96% пациентов, при экструзии диска – у 70%, при протрузии – у 41% [14]. При этом частота полной резорбции в условиях секвестрации составляет 43%, в условиях экструзии – 15% [14]. Именно поэтому далеко не все случаи радикулопатии, развившейся в условиях радикулярной компрессии, рассматриваются в качестве абсолютных показаний к невралгическому декомпрессивному вмешательству. Абсолютными показаниями для декомпрессии, по убеждению авторов, являются синдром конского хвоста, прогрессирующий неврологический дефицит [11, 15, 16]. Точная локализация морфологического субстрата, обуславливающего радикулопатию, особенно в условиях распространенных полисегментарных изменений, осложняется тем, что число «немых» (бессимптомных), т. е. ничем не проявляющих себя грыж, в несколько раз превышает число грыж с болевым синдромом [3, 13, 17]. Третья, самая большая категория (80–90%) – пациенты с неспецифической болью в спине [6, 7, 9, 18]. Неспецифическая БНС – скелетно-мышечная боль, которая диагностируется при исключении серьезной патологии и корешковой симптоматики [9, 19–21]. Источниками скелетно-мышечной БНС могут быть межпозвонковые диски (рецепторы обнаружены в наружной трети кольца), капсулы суставов (дуготростчатых, крестцово-подвздошных сочленений), связки, позвонки (рецепторы определены в надкостнице и кровеносных сосудах), твердая мозговая оболочка, паравертебральные и экстравертебральные мышцы и др. [22, 23]. При этом точное определение морфологического субстрата неспецифической БНС в большинстве случаев представляет значительные трудности [24, 25]. Следует отметить

также отсутствие четкой корреляции между выраженностью изменений позвоночника, в т. ч. обнаруженных при рентгенографии или магнитно-резонансной томографии, и наличием, а также выраженностью БНС, особенно неспецифической БНС [6, 18]. Даже при наличии значительных изменений позвоночного столба в виде поясничного стеноза клинические проявления этого состояния сильно варьируют от асимптомности до синдрома нейрогенной (каудогенной) перемежающейся хромоты [6]. Тем не менее существенный прогресс в лечении данной гетерогенной группы пациентов с неспецифической БНС невозможен без выработки дифференцированного подхода с учетом основного источника боли. M.J. DePalma et al. в своем исследовании, основанном на использовании малоинвазивных диагностических процедур (провокационная дискография, двойная диагностическая блокада дугоотростчатых суставов, блокада крестцово-подвздошных сочленений, блокада межостистых связок и остистых отростков), показали, что в 42% случаев хроническая неспецифическая боль в нижней части спины имела дискогенное происхождение, в 31% – фасеточное, а в 18% ее источником являлось крестцово-подвздошное сочленение [26]. Авторами также было отмечено, что дискогенная боль чаще наблюдалась в более молодом возрасте, в старших возрастных группах преобладали фасеточная боль и боль вследствие патологии крестцово-подвздошных сочленений [26].

Из недостаточного понимания во многих случаях этиопатогенеза неспецифической и радикулярной БНС следует невозможность достижения необходимого уровня гарантии эффективности оперативного лечения БНС, применяемого при бесперспективности или недостаточной результативности консервативного лечения БНС. Данный вывод подтверждается тем, что частота неразрешенной или рецидивирующей боли после различных типов декомпрессивных операций при БНС составляет 12,3–63,0% [27–29]. Это вынуждает прибегать к повторным операциям, однако результаты ревизионных вмешательств по поводу БНС часто оказываются хуже предыдущих [3]. При этом, по данным авторов, вторая операция на позвоночнике после первой неуспешной достигает цели в 30% случаев, третья – в 15%, четвертая – лишь в 5% [30, 31]. На этом фоне рост интереса к эпидуральным блокадам (ЭБ) выглядит вполне закономерным. При этом ЭБ имеют не только лечебное, но и диагностическое значение [13]. Пункционные методы диагностики и лечения БНС с использованием местных анестетиков и глюкокортикоидов становятся все более популярными из-за их малой травматичности и низкого риска осложнений, а также из-за экономичности и возможности реализации врачами различных специальностей – нейрохирургами, ортопедами, неврологами, анестезиологами [32]. К примеру, по данным J. Friedly et al., в США частота использования эпидуральных блокад возросла с 1994 по 2001 г. на 271% [33]. Ежегодное количество эпидуральных блокад в США составляет более 1 млн [34]. Однако продолжительность обезболивающего эффекта, возможность длительного улучшения состояния пациента при эпидураль-

ном введении местных анестетиков остается предметом дискуссий [34]. Выводы об эффективности эпидурального введения глюкокортикоидов также неоднозначны, что, по мнению авторов, может быть связано с разнородностью подбора больных для интервенционной терапии и наличием разных путей эпидурального введения (интерламинарного, трансфораминального и каудального) [35].

Составленные на основе широкого анализа опубликованных исследований клинические рекомендации также не содержат ответы на все вопросы рассматриваемой проблемы или же положения этих рекомендаций не отвечают требованиям достаточного уровня достоверности доказательств по причине отсутствия необходимого количества и качества исследований. В клинических рекомендациях «Диагностика и лечение дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии» от 2020 г. (пересмотр каждые два года), подготовленных Российским межрегиональным обществом по изучению боли, содержится рекомендация эпидурального введения кортикостероидов пациентам с острой и подострой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией (УДД – уровень достоверности доказательств – 1, УУР – уровень убедительности рекомендаций – А) с целью снижения боли и улучшения функциональной активности пациентов [36]. При этом информации об эффективности и целесообразности эпидурального введения местных анестетиков при острой, подострой и хронической формах данной патологии, а также информации об эффективности и целесообразности применения эпидуральных блокад с анестетиками и кортикостероидами при хронической дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии в данных рекомендациях нет. В клинических рекомендациях «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины» от 2021 г. (пересмотр каждые два года), подготовленных Российским межрегиональным обществом по изучению боли, содержится утверждение о возможности эпидурального введения лекарственных средств (ГКС и местные анестетики) при хронической боли в нижней части спины (УДД – 2, УУР – В), однако детализация этой боли и дифференцированный подход к ее лечению отсутствуют [37]. Одни из позднейших рекомендаций – «Эпидуральные вмешательства в лечении хронической боли в позвоночнике» изданы в 2021 г. Американским обществом врачей, занимающихся интервенционной терапией боли (ASIPP), на основе обширного анализа литературы (1 345 источников), 47 систематических обзоров и 43 РКИ (рандомизированные контролируемые исследования). В данном руководстве в качестве одних из научно обоснованных показаний для поясничных эпидуральных блокад, включая каудальные, интерламинарные и трансфораминальные, приведены хронические боли в нижней части спины и/или нижних конечностях продолжительностью не менее 3 мес., которые не поддаются или плохо поддаются неинтервенционному консервативному лечению и являются результатом следующих состояний: а) грыжа межпозвонкового диска/поясничный радикулит (уровень I (наивысший) доказательства терапевтической эффективности с сильными рекомендациями для каудального, интерламинарного и трансфораминального путей

введения со стероидами или без стероидов с рентгеновской интраоперационной навигацией); б) люмбальный стеноз (уровень доказательства терапевтической эффективности II (средний) для каудального и интерламинарного способов с рентгеновской интраоперационной навигацией с рекомендациями от умеренных до сильных и уровень доказательства эффективности IV–III с умеренной рекомендацией для поясничного трансфораминального способа с рентгеновской интраоперационной навигацией); в) постхирургический люмбальный синдром (уровень доказательства эффективности II (средний) для каудального способа со стероидами или без стероидов с рентгеновской интраоперационной навигацией с рекомендациями от умеренных до сильных); г) дискогенная (аксиальная) боль в нижней части спины без боли в фасеточных суставах или крестцово-подвздошных суставах (уровень доказательства терапевтической эффективности II (средний) для каудального и интерламинарного способов со стероидами или без стероидов с рентгеновской интраоперационной навигацией с рекомендациями от умеренных до сильных) [38]. Таким образом, дальнейшее изучение эффективности и безопасности дифференцированных методик эпидуральных блокад с четкой регламентацией определения целевой группы пациентов является актуальным.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность каудальной эпидуральной катетеризации (КЭК) и локальной терапии анестетиками и глюкокортикоидами при хронической неспецифической дискогенной и хронической радикулярной боли в нижней части спины (БНС) у пациентов молодого и среднего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В выполненное проспективное контролируемое исследование после проведенного на основе критериев включения и исключения отбора вошли 42 пациента в возрасте от 29 до 59 лет, которым в нейрохирургическом стационаре БУЗ ВО «Вологодская городская больница №1» в 2017–2019 гг. была произведена операция установки каудального эпидурального катетера для пролонгированной локальной инъекционной терапии местными анестетиками и глюкокортикостероидами по поводу хронической неспецифической дискогенной и хронической радикулярной боли в нижней части спины.

Критериями включения больных в исследование были следующие: 1) наличие хронического болевого синдрома нижней части спины с иррадиацией и без иррадиации; 2) возраст от 18 до 59 лет; 3) оценка боли – больше или равно 45 мм по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ); 4) отсутствие эффекта от предшествующего стандартного комплексного консервативного амбулаторного или стационарного лечения продолжительностью не менее 3 мес.; 5) наличие у пациента МРТ поясничного, крестцового отделов позвоночника, выполненной до эпидуральной катетеризации.

Критериями исключения из исследования явились: 1) наличие «красных флажков», кроме «возраст пациента старше 50–55 лет» и «страдает более одного кореш-

ка» [6]; 2) наличие субклинически или клинически выраженной тревоги/депрессии (более 7 баллов по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная шкала тревоги и депрессии); 3) синдром конского хвоста; 4) прогрессирующий неврологический дефицит; 5) выраженный моторный дефицит (3 балла и меньше); 6) выявление у пациентов типичного для них паттерна боли с помощью провокационных тестов, характерных для патологии крестцово-подвздошного сочленения (наличие трех или более положительных провокационных тестов); 7) идентификация в пределах участков локального гипертонуса мышц спины триггерных точек, нажатие на которые воспроизводит привычную для пациента боль в сочетании с другими главными критериями миофасциального болевого синдрома и одним или более дополнительными его критериями [10]; 8) воспроизводимость привычной для пациента боли одно- или двусторонней локализации при разгибании позвоночника или при сочетании разгибания с ротацией, уменьшение боли при сгибании, а также появление или усиление боли при пальпации в проекции фасеточных суставов в положении пациента сидя или лежа на животе; 9) некомпенсированная разница в длине нижних конечностей более 0,5 см; 10) патология тазобедренного сустава, требующая оперативного лечения; 11) острые формы ИБС; 12) хроническая сердечная недостаточность II ФК и выше по NYHA; 13) сахарный диабет с HbA1c > 8,5%.

Лиц женского пола было 23, мужского – 19, молодого возраста (18–44 лет) – 13, среднего возраста (45–59 лет) – 29.

Клиническое исследование включало изучение жалоб пациента, анамнеза, соматического, вертеброневрологического, ортопедического, нейропсихологического статуса. Кроме стандартного дополнительного обследования у всех была произведена магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппаратах с напряженностью магнитного поля не менее 1,0 Тесла.

Включенные в исследование пациенты на основе клинической картины были разделены на группу с корешковым синдромом и группу с неспецифической дискогенной БНС.

Диагностику корешкового синдрома производили на основе следующих признаков: 1) характер боли – колющая, жгучая, стреляющая, режущая, пронизывающая, похожая на электрическое раздражение, т. е. боль с нейропатическим компонентом; 2) боль в зоне иннервации пораженного корешка, распространение ее ниже колена («длинная» боль) в случае радикулопатии L5 и S1 или выше колена в случае радикулопатии L3 и L4; 3) симптомы натяжения (тесты Ласега, Нери, Вассермана, Мацкевича); 4) сегментарные сенсорные нарушения (парестезия, гиперестезия, гипестезия, анестезия) в соответствующем дерматоме; 5) изменение соответствующего глубокого рефлекса – снижение, оживление, отсутствие; 6) локальная мышечная слабость и атрофии в соответствующем миотоме, особенно выраженные в индикаторных мышцах (например, слабость тыльной флексии первого пальца стопы при поражении L5-корешка). При этом имело место очевидное преобладание болевого

синдрома у всех пациентов данной группы над остальными компонентами БНС с радикулопатией.

В группу с корешковым синдромом вошли 26 пациентов в возрасте от 29 до 59 лет (средний возраст – 46,8 года), среди них мужчин – 10, женщин – 16. У 9 пациентов радикулопатия была селективной, у 17 пациентов имело место поражение нескольких корешков. При этом радикулопатия L3 отмечена в 6 наблюдениях, L4 – в 17, L5 – в 17, S1 – в 5.

В группе БНС с радикулопатией по результатам серий МРТ, взвешенных по T1 и T2 в сагиттальной, коронарной (фронтальной) и аксиальной (трансверсальной) плоскостях, у всех пациентов были выявлены полисегментарные дегенеративно-дистрофические изменения в области поясничного отдела позвоночного столба и пояснично-крестцового сочленения без признаков остеодеструкции. Идентифицированные с помощью МРТ морфологические субстраты компрессии дурального мешка, корешков – протрузии, экструзии, секвестрированные грыжи дисков – локализовались на уровне одного сегмента у 6 пациентов (23,1%), двух сегментов – у 9 (34,6%), трех сегментов – у 6 (23,1%), четырех сегментов – у 3 (11,5%), пяти сегментов – у 2 (7,7%). Группа с неспецифической дискогенной БНС включала 16 больных в возрасте от 31 до 59 лет (средний возраст – 50,3 года), мужчин было 9, женщин – 7. Клиническими особенностями данной группы были срединная пояснично-крестцовая локализация боли без ее иррадиации ниже области коленного сустава, значительное усиление боли при сгибании позвоночника, отсутствие нейропатического компонента боли, «механический» характер БНС, т.е. появление и/или усиление БНС при физической активности и уменьшение или исчезновение в покое, наличие функциональной недостаточности той или иной степени.

В группе с неспецифической дискогенной БНС по результатам серий МРТ, взвешенных по T1 и T2 в сагиттальной, коронарной (фронтальной) и аксиальной (трансверсальной) плоскостях, у 100% пациентов были выявлены полисегментарные дегенеративные изменения в области межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночного столба в виде снижения их высоты, ослабления интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях (признаки дегидратации). Грыжи (экструзии) межпозвонковых дисков имели место у 14 из 16 (88%) пациентов. У 13 из 16 (81%) пациентов обнаружены морфологические признаки спондилоартроза. Признаков остеодеструкции не было. Следует отметить при этом, что характерные клинические проявления спондилоартроза, который часто сопутствует дискогенной патологии, в данной группе отсутствовали.

Для оценки эффективности КЭК и локальной терапии анестетиками и глюкокортикоидами использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), т.к. показатели степени нарушения жизнедеятельности, обусловленной патологией позвоночника (Oswestry Disability Index (ODI), Roland-Morris Disability Questionary (RDQ)), сильно коррелируют с показателями болевого синдрома по ВАШ [39]. Согласно рекомендациям экспертов, статистически значимое уменьшение боли по ВАШ относится к наивысшим уровням

достоверности доказательств и убедительности рекомендаций [36]. Использовали следующую градацию боли по ВАШ: 0–4 мм – нет боли; 5–44 мм – слабая боль; 45–74 мм – умеренная боль; 75–100 мм – сильная боль [40].

Болевой синдром оценивали до КЭК, через 5 дней после КЭК, через 6 и 12 мес. КЭК производили в операционной.

Технология каудальной эпидуральной катетеризации

В положении больного на животе после обработки операционного поля спиртовым раствором хлоргексидина пальпаторно идентифицировали место пункции в области крестцовой щели (hiatus sacralis) – выходного отверстия крестцового канала – между рогами крестца (cornua sacralia) и задней поверхностью его вершины (apex ossis sacri). Задний проход изолировали от места вкола иглы салфеткой. Пункцию производили иглой Туохи, которую вначале вводили под углом 30° к плоскости кожи, затем после ощущения провала, соответствующего прохождению поверхностной дорсальной крестцово-копчиковой связки (lig. sacrococcygeum dorsale superficiale), поворачивали иглу до угла 10–15° к плоскости кожного покрова и продвигали ее еще на 1–2 см в крестцовый канал. При этом после отсоединения шприца от иглы из нее не должна вытекать жидкость (кровь, ликвор, местный анестетик), что является одним из критериев контроля правильности пункции. Положение иглы в эпидуральном пространстве крестцового канала также контролировали при помощи ЭОП и С-дуги введением 3–5 мл рентгенконтрастного вещества ультравист 240 мг/мл, 370 мг/мл. Убедившись в адекватном расположении иглы Туохи, через нее проводили эпидуральный катетер. Его продвигали осторожно, без существенного усилия, под контролем рентгенконтраста для достижения оптимального положения катетера и во избежание повреждений структур позвоночного канала, возможного кровотечения с формированием гематомы. Далее устанавливали порт (Bbraun, Pajunk GmbH), монтировали систему с бактериальным фильтром, вводили анестетики (0,5%-ный новокаин или 2%-ный лидокаин или нарופן (ропивакаин) 2 мг/мл) и глюкокортикостероиды (дипроспан (бетаметазон) или дексаметазон).

Использование рентгенотелескопической интраоперационной навигации и контроля при помощи ЭОП и С-дуги считаем обязательным, т.к. показано, что около 20% попыток каудальных эпидуральных блокад, выполняемых без рентгенологического контроля, оказываются неудачными из-за непопадания в эпидуральное пространство [41].

Длительность манипуляции варьировала от 25 до 40 мин, составляя в среднем 28,6 мин.

До и после КЭК производили контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений.

После манипуляции до восстановления чувствительности (примерно 2 ч) пациенты находились в лежачем положении, затем их вертикализировали без корсета.

Два раза в день, в сумме 3–5 дней (в зависимости от интенсивности болевого синдрома), пациенту вводили смесь анестетика и глюкокортикоида, затем производили

удаление катетера. До извлечения катетера рекомендовали положение в постели на боку или животе во время сна, отдыха. Для профилактики инфекционных осложнений за 30 мин до КЭК пациенту внутривенно вводили 1,0 г цефтриаксона, далее 1,0 г цефтриаксона в сутки до удаления катетера.

После удаления катетера до выписки пациентов из стационара подробно инструктировали их относительно необходимости сохранения ежедневной «посильной» физической, социальной и профессиональной активности, регулярных занятий лечебной физкультурой и пеших прогулок, контроля веса тела, отказа от вредных привычек, подъема тяжестей, длительных статических нагрузок, переохлаждения, а также ношения бандажей и корсетов. Информировали пациентов о доброкачественном характере заболевания, о возможности самопроизвольного регресса грыжи диска. Объясняли курируемым, что достигнутое после КЭК и блокад немедленное уменьшение боли является шансом существенно улучшить качество жизни, которое может результатиться в долгосрочный эффект только при соблюдении вышеуказанных условий. Во время плановых посещений больных после выписки их из стационара контролировали соблюдение ими рекомендаций.

Для анализа различий между рядами измерений боли по ВАШ в разное время в одной и той же совокупности исследуемых был использован непараметрический статистический тест Wilcoxon [42] для связанных выборок с определением соответствующих p -значений, позволяющих сделать заключение о наличии или отсутствии статистически значимой разницы в интенсивности боли по ВАШ у пациентов до КЭК и в различные сроки после КЭК и, следовательно, оценить краткосрочную и долгосрочную эффективность каудальных эпидуральных блокад. При попарном сравнении совокупностей величин интенсивности боли у пациентов до КЭК (1) и через 5 дней после КЭК (2) получали p_{1-2} , совокупностей величин интенсивности боли до КЭК (1) и через 6 мес. после КЭК (3) – p_{1-3} , совокупностей величин интенсивности боли до КЭК (1) и через 12 мес. после КЭК (4) – p_{1-4} . Различия считали статистически значимыми при p -значении $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гнойно-септических осложнений, гематом позвоночного канала, нарушения целостности катетерных систем не отмечено.

В группе пациентов с хронической неспецифической дискогенной БНС оценки боли по ВАШ были следующими: до КЭК (16 пациентов) – от 68 до 90 мм, средняя боль – 78,13 мм; через 5 дней после КЭК (16 пациентов) – от 8 до 35 мм, средняя боль – 21,69 мм (на 72,2% меньше исходной); через 6 мес. после КЭК (обследовано 13 пациентов из 16, т. е. 81,3%) – от 15 до 35 мм, средняя боль – 20,85 мм (на 73,3% меньше исходной); через 12 мес. (обследовано 12 пациентов из 16, т. е. 75%) – от 15 до 35 мм, средняя боль – 23,42 мм (на 70,0% меньше исходной). По результатам оценки различий между рядами измерений хронической неспецифической БНС по ВАШ в разные сроки с помощью теста Wilcoxon были получены следующие

соответствующие p -значения: до КЭК (1) и через 5 дней после КЭК (2) – $p_{1-2} = 0,000477158 (< 0,05)$; до КЭК (1) и через 6 мес. после КЭК (3) – $p_{1-3} = 0,00165081 (< 0,05)$; до КЭК (1) и через 12 мес. после КЭК (4) – $p_{1-4} = 0,00247801 (< 0,05)$. Таким образом, при сравнительном изучении хронической неспецифической БНС в одной и той же группе пациентов до КЭК и в разные сроки после КЭК выявлено достоверное (статистически значимое) существенное быстрое и долгосрочное снижение интенсивности боли по ВАШ (на 70,0–73,3%), что доказывает наличие сохраняющейся в течение длительного времени высокой эффективности лечения с применением пролонгированной каудальной эпидуральной терапии анестетиками и глюкокортикоидами при хронической неспецифической дискогенной БНС у специально отобранных пациентов молодого и среднего возраста.

В группе пациентов с хроническим радикулярным синдромом оценки БНС по ВАШ были следующими: до КЭК (26 пациентов) – от 55 до 95 мм, средняя боль – 78,51 мм; через 5 дней после КЭК (26 пациентов) – от 3 до 35 мм, средняя боль – 24,1 мм (на 69,3% меньше исходной); через 6 мес. после КЭК (обследовано 18 пациентов из 26, т. е. 69,2%) – от 10 до 34 мм, средняя боль – 19,62 мм (на 75,0% меньше исходной); через 12 мес. (обследовано 19 пациентов из 26, т. е. 73,1%) – от 5 до 30 мм, средняя боль – 17,9 мм (на 77,2% меньше исходной). По результатам оценки различий между рядами измерений хронической радикулярной БНС по ВАШ в разные сроки с помощью теста Wilcoxon были получены следующие соответствующие p -значения: до КЭК (1) и через 5 дней после КЭК (2) – $p_{1-2} = 0,00000866515 (< 0,05)$; до КЭК (1) и через 6 мес. после КЭК (3) – $p_{1-3} = 0,000212983 (< 0,05)$; до КЭК (1) и через 12 мес. после КЭК (4) – $p_{1-4} = 0,000142354 (< 0,05)$. Таким образом, при сравнительном изучении хронической радикулярной БНС в одной и той же группе пациентов до КЭК и в разные сроки после КЭК выявлено достоверное (статистически значимое) существенное быстрое и долгосрочное снижение интенсивности боли по ВАШ (на 69,3–77,2%), что доказывает наличие сохраняющейся в течение длительного времени высокой эффективности лечения с применением пролонгированной каудальной эпидуральной терапии анестетиками и глюкокортикоидами при хронической радикулярной БНС у специально отобранных пациентов молодого и среднего возраста.

Сводные данные о динамике хронической неспецифической дискогенной и хронической радикулярной БНС и результатах оценки различий между рядами измерений боли по ВАШ в различные сроки по критерию Wilcoxon приведены в *таблице*.

Обсуждая достигнутые результаты лечения в анализируемых группах пациентов, следует отметить, что причиной быстрого существенного снижения интенсивности хронической БНС, безусловно, явилась пролонгированная каудальная эпидуральная терапия анестетиками и глюкокортикоидами. Однако в достижении долгосрочного положительного эффекта имело значение (возможно, основное) смена одной известной причинно-

● **Таблица.** Сводные данные о динамике хронической неспецифической дискогенной БНС (группа А) и хронической радикулярной БНС (группа В) и результатах оценки различий между рядами измерений боли по ВАШ в различные сроки по критерию Wilcoxon

● **Table.** Summary data on changes in the intensity of chronic nonspecific discogenic LBP (group A) and chronic radicular LBP (group B) over time and the results of the assessment of differences between the series of pain measurements using a VAS scale at different times based on the Wilcoxon test

Группы	БНС по ВАШ (мм)			
	до КЭК (1)	через 5 дней после КЭК (2)	через 6 мес. после КЭК (3)	через 12 мес. после КЭК (4)
А (N = 16)	78,13	21,69 (-72,2%) $p_{1-2} = 0,000477158 (< 0,05)$	20,85 (-73,3%) $p_{1-3} = 0,00165081 (< 0,05)$	23,42 (-70,0%) $p_{1-4} = 0,00247801 (< 0,05)$
В (N = 26)	78,51	24,1 (-69,3%) $p_{1-2} = 0,00000866515 (< 0,05)$	19,62 (-75,0%) $p_{1-3} = 0,000212983 (< 0,05)$	17,9 (-77,2%) $p_{1-4} = 0,000142354 (< 0,05)$

следственной модели с положительной обратной связью, а именно «боль → спазм, снижение двигательной активности → боль», на другую – «обезболивание → расширение рациональной двигательной активности, лечебная физкультура → обезболивание». Пролонгированная каудальная эпидуральная терапия анестетиками и глюкокортикоидами в этом развивающемся процессе играла среди прочего роль триггера. Строгий отбор пациентов в соответствии с примененными обоснованными критериями, адекватное техническое оснащение КЭК, позволяющее минимизировать ошибки при выполнении манипуляции, и, конечно, периодический контроль соблюдения рекомендаций пациентами на амбулаторном этапе также явились важными составляющими успешного лечения.

ВЫВОДЫ

Наш опыт свидетельствует о достаточно высокой долгосрочной эффективности и безопасности лечения с применением каудальной эпидуральной катетеризации и локальной пролонгированной терапии анестетиками и глюкокортикоидами хронической радикулярной и хронической неспецифической дискогенной боли нижней части спины у отобранных на основе специальной системы критериев пациентов молодого и среднего возраста.

Поступила / Received 16.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021
Принята в печать / Accepted 19.11.2021

Список литературы

- Murray C.J.L., Barber R.M., Foreman K.J., Ozgoren A.A., Abd-Allah F., Abera S.F. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X).
- Куренков Е.Л., Макарова В.В. Анализ клинко-структурных изменений при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника у лиц трудоспособного возраста. *Человек. Спорт. Медицина*. 2017;(2):62–69. <https://doi.org/10.14529/hsm170206>.
- Булюбаш И.Д. Синдром неудачно оперированного позвоночника: психологические аспекты неудовлетворительных исходов хирургического лечения. *Хирургия позвоночника*. 2012;(3):49–56. <https://doi.org/10.14531/ss2012.3.49-56>.
- Dagenais S., Tricco A.C., Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J*. 2010;10(6):514–529. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2010.03.032>.
- Delitto A., George S.Z., van Dillen L.R., Whitman J.M., Sowa G., Shekelle P. et al. Low back pain. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;42(4):A1–A57. <https://doi.org/10.2519/jospt.2012.42.4.A1>.
- Денисов И.Н., Кандыба Д.В., Кузнецова О.Ю. Хроническая боль в спине: клинические рекомендации. М.; СПб.: Ростов н/Д; 2014. Режим доступа: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/hbs.pdf>.
- Парфенов В.А., Иванова М.А. Ведение пациентов с болью в спине врачами общей практики. *Медицинский совет*. 2018;(1):112–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-112-117>.
- Каргальцев А.А., Макаров М.А. Боль в поясничном отделе позвоночника: этиология, дифференциальная диагностика и лечение (обзор литературы и клинический случай). *Невро-мышечные болезни*. 2018;(4):61–70. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-4-61-70>.
- Исайкин А.И., Головачева В.А., Кузнецов И.В. Ведение пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(2):52–55. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-52-55>.
- Титова Е.П., Хамцова Е.И., Маслова Н.Н. Клинические рекомендации по ведению пациентов с болями в нижней части спины. *РМЖ*. 2015;(12):690. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/klinicheskie_rekomendacii_po_vedeniyu_pacientov_s_bolyami_v_nizhney_chasti_spiny/.
- Vora P., Thaker P., Gandhi J., Gupta Y., Panchal H., Prabhakar M. Comparing results of Endoscopic microdiscectomy and conventional discectomy for lumbar disc disease: A short term study. *Int J Orthop Sci*. 2019;5(1):30–33. <https://doi.org/10.22271/ortho.2019.v5.i1a.06>.
- Sekiguchi M., Sekiguchi Y., Konno S., Kobayashi H., Homma Y., Kikuchi S. Comparison of neuropathic pain and neuronal apoptosis following nerve root or spinal nerve compression. *Eur Spine J*. 2009;18(12):1978–1985. <https://doi.org/10.1007/s00586-009-1064-z>.
- Баринов А.Б., Жестикова М.Г. Современные методы эффективной терапии дорсалгий. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2015;(2):38–47. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/da0/nevro_02_2015.pdf. https://umedp.ru/articles/sovremennyye_metody_effektivnoy_terapii_dorsalgii.html.
- Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H., Wu C.H., Lin P.W., Hsu W.Y. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015;29(2):184–195. <https://doi.org/10.1177/0269215514540919>.
- Gibson J.N.A., Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(16):1735–1747. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3180bc2431>.
- Temraz K. The use of cold laser in conjunction with traction and lumbar extension exercises for treatment of lumbar disc herniation: case report. *Orthop Phys Ther Pract*. 2011;23(1):33–38. Available at: <http://www.temrazhotlasertherapy.com/wp-content/uploads/2016/12/Temraz-Cold-Laser-Therapy.pdf>.
- Баринов А.Н., Пархоменко Е.В., Махинов К.А. Причины отрицательных исходов лечения боли в спине и способы их преодоления. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2014;(5):40–50. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/prichiny_otritsatelnykh_iskhodov_lecheniya_boli_v_spine_i_sposoby_ikh_preodoleniya.html.

18. Алексеева Л.И., Алексеев В.В., Баринов А.Н., Сингх Г. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. 2016;(1):16–20. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2164/1386>.
19. Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Неспецифическая люмбагия: причины, клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(4):101–109. Режим доступа: <https://nnp.ima-pess.net/np/article/view/566/528>.
20. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19(12):2075–2094. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
21. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769–781. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>.
22. Hancock M.J., Maher C.G., Laslett M., Hay E., Koes B. Discussion paper: what happened to the "bio" in the bio-psycho-social model of low back pain? *Eur Spine J*. 2011;20(12):2105–2110. <https://doi.org/10.1007/s00586-011-1886-3>.
23. Amirdelfan K., McRoberts P., Deer T.R. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. *Neuromodulation*. 2014;17(2):11–17. <https://doi.org/10.1111/ner.12173>.
24. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9).
25. Chenot J.F., Greitemann B., Klandy B., Petzke F., Pfingsten M., Schorr S.G. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(51–52):883–890. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0883>.
26. DePalma M.J., Ketchum J.M., Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med*. 2011;12(2):224–233. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x>.
27. Carragee E.J., Han M.Y., Suen P.W., Kim D. Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and anular competence. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85(1):102–108. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12533579/>.
28. Saruhashi Y., Omura K., Miyamoto K., Katsura A., Hukuda S. A migrated lumbar disc herniation simulating a dumbbell tumor. *J Spinal Disord*. 1999;12(4):307–309. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451046/>.
29. Bokov A., Istrellov A., Skorodumov A., Aleynik A., Simonov A., Mlyavkyh S. An analysis of reasons for failed back surgery syndrome and partial results after different types of surgical lumbar nerve root decompression. *Pain Physician*. 2011;14(6):545–557. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22086096/>.
30. Hazard R.G. Failed back surgery syndrome: surgical and nonsurgical approaches. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;443:228–232. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000200230.46071.3d>.
31. Martin B.I., Mirza S.K., Comstock B.A., Gray D.T., Kreuter W., Deyo R.A. Reoperation rates following lumbar spine surgery and the influence of spinal fusion procedures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(3):382–387. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000254104.55716.46>.
32. Аслануков М.Н., Васильев С.А., Левин Р.С., Семенов В.Б., Фисенко Е.П. Пункционные методы лечения вертеброгенных болевых синдромов поясничного отдела позвоночника под контролем УЗИ. *Российский журнал боли*. 2018;(1):51–63. <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.01.008>.
33. Friedly J., Chan L., Deyo R. Increases in lumbosacral injection in the medicare population: 1994 to 2001. *Spine*. 2007;32(16):1754–1760. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3180b9f96e>.
34. Каратеев А.Е. Эпидуральные блокады с использованием глюкокортикоидов: как насчет принципов доказательной медицины? *Современная ревматология*. 2016;(3):87–94. https://mrj.ima-pess.net/mrj/article/view/707?locale=ru_RU.
35. Пизова Н.В., Лаврухин В.В., Носков С.М. Локальная глюкокортикоидная терапия при боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;(4):48–51. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-116>.
36. Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Ачкасов Е.Е., Баранцевич Е.Р., Барулин А.Е., Бахтатдзе М.А. и др. *Диагностика и лечение дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: [https://painrussia.ru/%D0%9A%D0%A0_%D0%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B A_%D0%A0%D0%B0%D0%B4%D0%B8%D0%BA_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D 0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%20\(1\).pdf](https://painrussia.ru/%D0%9A%D0%A0_%D0%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B A_%D0%A0%D0%B0%D0%B4%D0%B8%D0%BA_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D 0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%20(1).pdf).
37. Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Ачкасов Е.Е., Баранцевич Е.Р., Барулин А.Е., Бахтатдзе М.А. и др. *Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: [https://painrussia.ru/educational-programs/2020/zoom/%D0%9A%D0%A0_%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D 0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%20\(1\).pdf](https://painrussia.ru/educational-programs/2020/zoom/%D0%9A%D0%A0_%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D 0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%20(1).pdf).
38. Manchikanti L., Knezevic N.N., Navani A., Christo P.J., Limerick G., Calodney A.K. Epidural Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Comprehensive Evidence-Based Guidelines. *Pain Physician*. 2021;24(S1):S27–S208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492918/>.
39. Рой И.В., Фищенко Я.В., Гармиш А.Р., Павлов Б.Б., Белая И.И., Кудрин А.П. Каудальные эпидуральные блокады в лечении болевых синдромов пояснично-крестцового отдела позвоночника при дегенеративно-дистрофических заболеваниях. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2017;(1):21–26. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.7.1.2017.102434>.
40. Aun C., Lam Y.M., Collect B. Evaluation of the use of visual analogue scale in Chinese patients. *Pain*. 1986;25(2):215–221. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90095-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90095-3).
41. Murakibhavi V.G., Khemka A.G. Caudal epidural steroid injection: a randomized controlled trial. *Evid Based Spine Care J*. 2011;2(4):19–26. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1274753>.
42. Rosner B., Glynn R.J., Lee M.L. The Wilcoxon signed rank test for paired comparisons of clustered data. *Biometrics*. 2006;62(1):185–192. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2005.00389.x>.

References

1. Murray C.J.L., Barber R.M., Foreman K.J., Ozgoren A.A., Abd-Allah F., Abera S.F. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X).
2. Kurenkov E.L., Makarova V.V. Analysis of clinical and structural changes in osteochondrosis of the lumbar spine in people of working age. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine*. 2017;(2):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm170206>.
3. Boulyubash I.D. Failed back surgery syndrome: psychological aspects of unsatisfactory outcomes of surgical treatment. *Khirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery*. 2012;(3):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.14531/ss2012.3.49-56>.
4. Dagenais S., Tricco A.C., Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J*. 2010;10(6):514–529. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2010.03.032>.
5. Delitto A., George S.Z., van Dillen L.R., Whitman J.M., Sowa G., Shekelle P. et al. Low back pain. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;42(4):A1–A57. <https://doi.org/10.2519/jospt.2012.42.4.A1>.
6. Denisov I.N., Kandyba D.V., Kuznetsova O.Yu. *Chronic back pain. Clinical recommendations*. Moscow; St Petersburg; Rostov-on-Don; 2014. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/hbs.pdf>.
7. Parfenov V.A., Ivanova M.A. General practitioners management of patients with back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):112–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-112-117>.
8. Kargaltsev A.A., Makarov M.A. Pain in the lumbar spine: etiology, differential diagnosis and treatment (literature review and clinical case). *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2018;(4):61–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-4-61-70>.
9. Isaikin A.I., Golovacheva V.A., Kuznetsov I.V. Management of patients with acute nonspecific low back pain. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(2):52–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-52-55>.
10. Titova E.P., Khamtsova E.I., Maslova N.N. Clinical recommendations for the management of patients with lower back pain. *RMJ*. 2015;(12):690. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskie_rekomendacii_po_vedeniyu_pacientov_s_bolyami_v_nizhnem_chasti_spyni/.
11. Vora P., Thaker P., Gandhi J., Gupta Y., Panchal H., Prabhakar M. Comparing results of Endoscopic microdiscectomy and conventional discectomy for lumbar disc disease: A short term study. *Int J Orthop Sci*. 2019;5(1):30–33. <https://doi.org/10.22271/ortho.2019.v5.i1a.06>.
12. Sekiguchi M., Sekiguchi Y., Konno S., Kobayashi H., Homma Y., Kikuchi S. Comparison of neuropathic pain and neuronal apoptosis following nerve root or spinal nerve compression. *Eur Spine J*. 2009;18(12):1978–1985. <https://doi.org/10.1007/s00586-009-1064-z>.
13. Barinov A.B., Gestikova M.G. Modern methods of effective therapy of dorsalgia. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikihiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2015;(2):38–47. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/da0/nevro_02_2015.pdf.
14. Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H., Wu C.H., Lin P.W., Hsu W.Y. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015;29(2):184–195. <https://doi.org/10.1177/0269215514540919>.
15. Gibson J.N.A., Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(16):1735–1747. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3180bc2431>.
16. Temraz K. The use of cold laser in conjunction with traction and lumbar extension exercises for treatment of lumbar disc herniation: case report.

- Orthop Phys Ther Pract.* 2011;23(1):33–38. Available at: <http://www.temrazhotlasertherapy.com/wp-content/uploads/2016/12/Temraz-Cold-Laser-Therapy.pdf>.
17. Barinov A.N., Parkhomenko E.V., Makhinov K.A. The causes of negative outcomes of treatment of back pain and ways to overcome them. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry.* 2014;(5):40–50. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/prichiny_otritsatelnykh_iskhodov_lecheniya_boli_v_spine_i_sposoby_ikh_preodoleniya.html.
 18. Alekseeva L.I., Alekseev V.V., Barinov A.N., Singh G. Novel approaches to treating nonspecific low back pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;(1):16–20. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2164/1386>.
 19. Isaikin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A. Nonspecific low back pain: Causes, clinical picture, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;(4):101–109. (In Russ.) Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/566/528>.
 20. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010;19(12):2075–2094. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>.
 21. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):769–781. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>.
 22. Hancock M.J., Maher C.G., Laslett M., Hay E., Koes B. Discussion paper: what happened to the “bio” in the bio-psycho-social model of low back pain? *Eur Spine J.* 2011;20(12):2105–2110. <https://doi.org/10.1007/s00586-011-1886-3>.
 23. Amirdehfan K., McRoberts P., Deer T.R. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. *Neuromodulation.* 2014;17(2):11–17. <https://doi.org/10.1111/ner.12173>.
 24. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9).
 25. Chenot J.F., Greitemann B., Klandy B., Petzke F., Pfingsten M., Schorr S.G. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(51–52):883–890. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0883>.
 26. DePalma M.J., Ketchum J.M., Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med.* 2011;12(2):224–233. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x>.
 27. Carragee E.J., Han M.Y., Suen P.W., Kim D. Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and anular competence. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(1):102–108. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12533579/>.
 28. Saruhashi Y., Omura K., Miyamoto K., Katsuura A., Hukuda S. A migrated lumbar disc herniation simulating a dumbbell tumor. *J Spinal Disord.* 1999;12(4):307–309. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451046/>.
 29. Bokov A., Istrelov A., Skorodumov A., Aleynik A., Simonov A., Mlyavykh S. An analysis of reasons for failed back surgery syndrome and partial results after different types of surgical lumbar nerve root decompression. *Pain Physician.* 2011;14(6):545–557. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22086096/>.
 30. Hazard R.G. Failed back surgery syndrome: surgical and nonsurgical approaches. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;443:228–232. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000200230.46071.3d>.
 31. Martin B.J., Mirza S.K., Comstock B.A., Gray D.T., Kreuter W., Deyo R.A. Reoperation rates following lumbar spine surgery and the influence of spinal fusion procedures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(3):382–387. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000254104.55716.46>.
 32. Aslanukov M.N., Vasiliev S.A., Levin R.S., Semyonov V.B., Fisenko E.P. Puncture methods of treatment of vertebrogenic pain syndromes of the lumbar spine under the control of ultrasound. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2018;(1):51–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.01.008>.
 33. Friedly J., Chan L., Deyo R. Increases in lumbosacral injection in the medicare population: 1994 to 2001. *Spine.* 2007;32(16):1754–1760. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3180b9f996>.
 34. Karateev A.E. Epidural blockades using glucocorticoids: As to how the principles of evidence-based medicine? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;(3):87–94. (In Russ.) Available at: https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/707?locale=ru_RU.
 35. Pisova N.V., Lavrukhin V.V., Noskov S.M. Local glucocorticoid therapy for lower back pain. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;(4):48–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-116>.
 36. Amelin A.V., Ahmadeeva L.R., Achkasov E.E., Barancevich E.R., Barulin A.E., Bahtadze M.A. et al. *Diagnosis and treatment of discogenic lumbosacral radiculopathy: clinical recommendations.* 2020. (In Russ.) Available at: [https://pain-russia.ru/%D0%9A%D0%A0_%D0%B8%D1%81%D0%BA_%D0%A0%D0%B0%D0%B4%D0%B8%D0%BA_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%20\(1\).pdf](https://pain-russia.ru/%D0%9A%D0%A0_%D0%B8%D1%81%D0%BA_%D0%A0%D0%B0%D0%B4%D0%B8%D0%BA_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%20(1).pdf).
 37. Amelin A.V., Ahmadeeva L.R., Achkasov E.E., Barancevich E.R., Barulin A.E., Bahtadze M.A. et al. *Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back: clinical recommendations.* 2021. (In Russ.) Available at: [https://pain-russia.ru/educational-programs/2020/zoom/%D0%9A%D0%A0_%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%20\(1\).pdf](https://pain-russia.ru/educational-programs/2020/zoom/%D0%9A%D0%A0_%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%20(1).pdf).
 38. Manchikanti L., Knezevic N.N., Navani A., Christo P.J., Limerick G., Calodney A.K. Epidural Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Comprehensive Evidence-Based Guidelines. *Pain Physician.* 2021;24(5):S27–S208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492918/>.
 39. Roy I.V., Fishchenko Ya.V., Garmish A.R., Pavlov B.B., Bila I.I., Kudrin A.P. Caudal epidural blocks in the treatment of pain syndromes of the lumbosacral spine in degenerative-dystrophic diseases. *Bol' Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine.* 2017;(1):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-1507.7.1.2017.102434>.
 40. Aun C., Lam Y.M., Collect B. Evaluation of the use of visual analogue scale in Chinese patients. *Pain.* 1986;25(2):215–221. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90095-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90095-3).
 41. Murakibhavi V.G., Khemka A.G. Caudal epidural steroid injection: a randomized controlled trial. *Evid Based Spine Care J.* 2011;24(4):19–26. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1274753>.
 42. Rosner B., Glynn R.J., Lee M.L. The Wilcoxon signed rank test for paired comparisons of clustered data. *Biometrics.* 2006;62(1):185–192. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2005.00389.x>.

Информация об авторах:

Литвинов Игорь Иванович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; litorthorus@mail.ru

Лоховинин Иван Валентинович, врач-нейрохирург, Вологодская областная клиническая больница; 160002, Россия, Вологда, ул. Лечебная, д. 17; lohovinin@mail.ru

Савгачев Виталий Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; hirurg2288@mail.ru

Information about the authors:

Igor I. Litvinov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiyonnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; litorthorus@mail.ru

Ivan V. Lohovinin, Neurosurgeon, Vologda Regional Clinical Hospital; 17, Curative St., Vologda, 160002, Russia; lohovinin@mail.ru

Vitaly V. Savgachev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiyonnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; hirurg2288@mail.ru

Прогнозирование результатов трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга

Н.В. Курицына✉, nvgussaova@mail.ru, У.А. Цой, В.Ю. Черebilло, А.А. Пальцев, А.А. Циберкин, Е.Н. Гринева

Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Трансфеноидальная аденомэктомия (ТСА) является методом выбора в лечении болезни Иценко – Кушинга (БИК), однако ремиссии гиперкортицизма удается достичь не у всех пациентов. Поиск предикторов ремиссии БИК после ТСА является одной из актуальных проблем эндокринологии.

Цель исследования. Изучить данные предоперационного и послеоперационного обследования пациентов с БИК для выявления предикторов ремиссии гиперкортицизма после ТСА.

Материалы и методы. В исследование включили 101 пациента с БИК, которым была выполнена ТСА. Через год после операции пациенты были обследованы и разделены на две группы: с ремиссией БИК и ее отсутствием. В обеих группах сопоставили результаты магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием, предоперационного большого дексаметазонового теста, а также показатели кортизола сыворотки утром на 2–3-е сут. после операции.

Результаты. Спустя год после ТСА ремиссия БИК была подтверждена у 63 пациентов (62,4%), у 38 пациентов (37,6%) сохранялся гиперкортицизм. Благоприятными предикторами ремиссии заболевания оказались: размер аденомы > 3 мм при отсутствии ее инвазивного роста по данным МРТ гипофиза с контрастированием (специфичность 82,4%, чувствительность 82,8%), подавление уровня кортизола сыворотки ≥ 74% в предоперационном БДТ (специфичность 81,5%, чувствительность 86,3%), уровень кортизола сыворотки утром на 2–3-е сут. после операции ≤ 388 нмоль/л (специфичность 79,3%, чувствительность 97,4%).

Выводы. В качестве предикторов ремиссии БИК могут быть использованы данные МРТ гипофиза с контрастированием, результаты предоперационного БДТ и уровня кортизола сыворотки утром на 2–3-е сут. после операции.

Ключевые слова: гиперкортицизм, ремиссия, трансфеноидальная аденомэктомия, кортизол сыворотки, большой дексаметазоновый тест, магнитно-резонансная томография гипофиза

Благодарности. Исследование было выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2020-901).

Для цитирования: Курицына Н.В., Цой У.А., Черebilло В.Ю., Пальцев А.А., Циберкин А.А., Гринева Е.Н. Прогнозирование результатов трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):152–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-152-161>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediction of the transsphenoidal endoscopic adenomectomy results in patients with Cushing's disease

Natalya V. Kuritsyna✉, nvgussaova@mail.ru, Uliana A. Tsoy, Vladislav Yu. Cherebillo, Artem A. Paltsev, Alexandr I. Tsiberkin, Elena N. Grineva

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Transsphenoidal adenomectomy (TSA) is the method of choice in the treatment of Cushing's disease (CD), but remission of hypercorticism cannot be achieved in all patients. The search for predictors of CD remission after TSA remains to be an important challenge in the endocrinology today.

Aim. To study the preoperative and postoperative data of patients with CD to identify the predictors of hypercorticism remission after TSA.

Materials and methods. 101 patients with confirmed CD after TSA were included. One year after operation all patients were examined for the presence of hypercorticism remission and divided into two groups: with CD remission and its absence. In both groups' preoperative pituitary magnetic resonance imaging (MRI) data, the results of preoperative high dose dexamethasone suppression test (HDDST) and the results of serum cortisol collected in the morning 2–3 days after surgery were compared.

Results. One year after TSA, CD remission was confirmed in 63 patients (62.4%), whereas in 38 patients (37.6%) hypercortisolism persisted. Favorable predictors of CD remission were: the adenoma size > 3 mm without the invasive growth according to pituitary MRI (specificity 82.4%, sensitivity 82.8%), serum cortisol suppression ≥ 74% in preoperative HDDST (specificity 81.5%, sensitivity 86.3%), morning serum cortisol level in 2–3 days after surgery ≤ 388 nmol/L (specificity 79.3%, sensitivity 97.4%).

Conclusions. Pituitary MRI data, the results of preoperative HDDST and morning serum cortisol in the 2–3 days after surgery can be used as predictors of CD remission.

Keywords: Hypercorticism, remission, transsphenoidal adenomectomy, serum cortisol, high dose dexamethasone suppression test, pituitary magnetic resonance imaging

Acknowledgments. The study was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

For citation: Kuritsyna N.V., Tsoy U.A., Cherebillo V.Yu., Paltsev A.A., Tsiberkin A.I., Grineva E.N. Prediction of the transsphenoidal endoscopic adenomectomy results in patients with Cushing's disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(21-2):152–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-152-161>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Иценко — Кушинга (БИК) — это тяжелая эндокринная патология, вызванная гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза — кортикотропиномой. БИК является наиболее частой причиной эндогенного гиперкортицизма [1–3]. Заболевание в основном встречается у молодых пациентов: средний возраст на момент диагностики составляет 30–40 лет, чаще болеют женщины [4–7]. При сохранении гиперкортицизма 5-летняя смертность пациентов с БИК достигает 50% [8]. Методом выбора лечения БИК в настоящее время является трансфеноидальная аденомэктомия (ТСА), в частности трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия [1, 3, 9, 10]. Однако даже при выполнении хирургического вмешательства опытными нейрохирургами частота ремиссии БИК после операции варьирует от 58 до 90% [11, 12–16]. В связи с этим ведется активный поиск показателей, которые бы могли предсказывать исход ТСА. Большинство предлагаемых прогностических критериев — это результаты пред- и послеоперационного обследования больных БИК. Из результатов предоперационного обследования чаще используют данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастированием, а именно размеры аденомы. Распространена точка зрения, что ремиссия БИК после ТСА чаще развивается у пациентов с микроаденомами гипофиза по сравнению с макроаденомами [5, 16–18]. Однако ряд авторов не выявили значимой связи размера образования гипофиза с результатами оперативного вмешательства [13, 19]. По данным других исследователей, на результат ТСА влияет не столько размер, сколько характер роста аденомы гипофиза, а именно наличие инвазии в кавернозный синус, которая ассоциирована со снижением частоты ремиссии БИК после хирургического лечения [20–22].

При изучении роли других параметров предоперационного обследования: данных анамнеза (возраст, пол, длительность заболевания), клинических данных (осложнения и проявления гиперкортицизма и их тяжесть), результатов лабораторного обследования — было показано, что большинство из них не оказывают влияния на результаты ТСА [17, 23–30]. Существуют единичные работы, в которых авторы сообщили о перспективности использования предоперационных лабораторных предикторов ремиссии БИК: АКТГ плазмы и свободного кортизола в суточной моче (СКСМ) [23, 31].

Мы предположили, что биологические особенности кортикотропиномы могут оказывать влияние на возможность рецидива аденомы после ее удаления. Наша гипотеза заключалась в том, что результаты большого дексаметазонового теста (БДТ) косвенным образом могут характеризовать биологическую активность кортикотропиномы — чем меньше подавление кортизола в БДТ, тем выше автономность аденомы гипофиза и, как следствие, больше вероятность рецидива БИК после ТСА.

Из прогностических критериев, основанных на результатах послеоперационного обследования, в настоящее время чаще всего используют лабораторные показатели — оценку уровня кортизола в сыворотке [26, 29, 32]. Преимущества использования этих параметров заключаются в простоте выполнения, экономичности и скорости получения результата. Пороговые значения кортизола сыворотки в прогнозировании ремиссии БИК после ТСА отличаются у разных авторов: от 50–55 до 579,6 нмоль/л [28, 33–36]. Однако в ряде исследований показано, что низкий и даже неопределяемый уровень кортизола в послеоперационном периоде не позволяет исключить наличие гиперкортицизма при дальнейшем наблюдении [37, 38]. С другой стороны, сохранение гиперкортицизма в раннем послеоперационном периоде не всегда указывает на персистенцию заболевания [7]. Следует отметить, что для невысоких пороговых значений кортизола характерна не только высокая специфичность, но и низкая чувствительность, что затрудняет применение этих параметров [28, 33, 35].

При изучении послеоперационных предикторов ремиссии гиперкортицизма после ТСА важным вопросом является определение сроков их оценки. По данным литературы, чаще обсуждаются первые сутки после ТСА и 2 нед. после операции [7, 28, 29, 35, 37, 39, 40]. Также существуют работы, в которых оценку предикторов рекомендуют проводить в более поздние сроки — до полугода после операции [41]. Однако отдаленная оценка предикторов не представляется целесообразной, т. к. для выбора оптимальной тактики ведения пациентов с БИК после хирургического лечения необходим ранний прогноз результатов ТСА.

При всем многообразии предлагаемых параметров прогноза ремиссии БИК после ТСА на сегодня отсутствует единое мнение, какие из них наиболее оптимальны, в какие сроки после операции их нужно оценивать и какие пороговые значения следует использовать. Ни один из предлагаемых предикторов не обладает

100%-ной чувствительностью и специфичностью [3, 7, 12, 13, 17, 23–26, 28–36, 39].

Целью настоящего исследования было изучить данные предоперационного и послеоперационного обследования пациентов с БИК для выявления предикторов ремиссии гиперкортицизма после аденомэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена в дизайне проспективного исследования. Все пациенты обследовались и лечились в эндокринологических и нейрохирургическом отделениях НМИЦ им. В.А. Алмазова в период 2010–2018 гг., ТСА была выполнена одним нейрохирургом. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с БИК, которым была показана и выполнена ТСА; подтверждение диагноза «БИК» в послеоперационном периоде; возможность обследования через год после ТСА; подписанное информированное согласие.

Критериями невключения являлись: пациенты с БИК, перенесшие двустороннюю адреналэктомию; эктопический АКТГ-зависимый синдром Иценко – Кушинга; беременность; противопоказания к выполнению МРТ гипофиза с контрастированием; предшествующая лучевая терапия БИК.

Диагноз «БИК» после операции был верифицирован на основании иммуногистохимического исследования (ИГХИ) операционного материала аденомы (экспрессия АКТГ клетками удаленного образования) либо клинко-лабораторных данных (развитие ремиссии заболевания в течение как минимум 6 мес. после операции).

В качестве возможных предикторов ремиссии БИК после ТСА были изучены данные предоперационного (результаты МРТ гипофиза с контрастированием, БДТ) и послеоперационного (показатели утреннего кортизола сыворотки) обследования.

МРТ гипофиза выполняли с введением контрастного вещества на основе гадолиния на аппарате «Magnetom Trio A Tim 3.0 Тесла» (Siemens, Германия). Размером аденомы считали наибольший ее диаметр. Под микроаденомой гипофиза понимали образование размерами менее 10 мм, под макроаденомой – 10 мм и более [42]. Инвазивный рост оценивали по классификации степени инвазии аденом гипофиза в полость кавернозного синуса согласно Knosp Scale: за отсутствие инвазивного роста принимали степени 0–2, степени 3–4 считали инвазивным ростом [43]. Оценка результатов МРТ проводилась специалистом МРТ, а также оперировавшим нейрохирургом.

БДТ проводили по протоколу: исходно определяли уровень кортизола сыворотки в 8:00, далее пациент получал перорально по 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 2 дней (тест начинали в 8:00), на 3-й день утром в 8:00 выполняли забор крови для определения кортизола в сыворотке. Кортизол в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) (Roshe Diagnostic, Германия, к аппарату Cobas E11, Швейцария, референсные значения: утро – 101,2–535,7 нмоль/л, вечер – 64–327 нмоль/л).

Утренний кортизол в сыворотке оценивали на 2–3-и и 12–14-е сут. после ТСА, забор крови выполняли в 8:00–9:00 (на 12–14-е сут., если ранее была назначена терапия ГКС, после 24-часовой ее отмены).

Благоприятным считали значение предиктора, которое указывало на ремиссию БИК через год после ТСА. Отрицательным считали значение предиктора, которое соответствовало отсутствию ремиссии заболевания через год после операции.

Все пациенты были обследованы через год после ТСА. На основании полученных данных пациентов разделили на две группы: группа 1 – пациенты с ремиссией БИК; группа 2 – пациенты с отсутствием ремиссии БИК после ТСА.

Критериями ремиссии считали сочетание следующих биохимических признаков: нормальный уровень свободного кортизола суточной мочи (СКСМ), восстановление циркадного ритма секреции кортизола (нормальный уровень кортизола сыворотки и/или слюны в 23–24:00), адекватное подавление кортизола сыворотки менее 50 нмоль/л в пробе с 1 мг дексаметазона. Сохранение потребности в заместительной терапии ГКС или наличие клинко-лабораторных признаков вторичной недостаточности надпочечников на фоне их отмены также расценивали как ремиссию БИК. Результаты предоперационного и раннего послеоперационного обследования сравнили в обеих группах пациентов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26. Распределения количественных признаков представлены с использованием медиан (Me) и интерквартильных интервалов [Q1; Q3], при условии нормального распределения – в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (СО). Для сравнения независимых количественных показателей использовали критерий Манна – Уитни. Для сравнения качественных пропорций использовали точный критерий Фишера и хи-квадрат с поправкой на Йейтиса. Поиск точки разделения и расчет чувствительности и специфичности прогностических критериев проводили на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включили 101 пациента (12 мужчин и 89 женщин в возрасте от 15 до 72 лет (средний возраст $41,2 \pm 13$ лет) с подтвержденным после ТСА диагнозом «БИК». У 79 больных (78,2%) оперативное вмешательство было первичным, у 22 (21,8%) – повторным, выполненным в связи с отсутствием ремиссии заболевания. Шести пациентам (5,9%) до операции на гипофизе была выполнена односторонняя адреналэктомия в других медицинских учреждениях. У 82 пациентов диагноз «БИК» был подтвержден данными ИГХИ (наличие экспрессии АКТГ клетками удаленной опухоли). У остальных 19 пациентов он был установлен на основании развития после операции стойкой ремиссии заболевания, которая сохранялась в течение последующих 6 и более месяцев.

Через год после операции ремиссия БИК была установлена у 63 пациентов, ее отсутствие – у 38 пациентов.

Предоперационная магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием

Результаты МРТ гипофиза оценили у 99 пациентов (у двух пациентов отсутствовали данные МРТ, в истории болезни были указания на наличие аденомы гипофиза без уточнения ее размеров и характера роста).

Размер аденомы гипофиза не оказывал влияния на прогноз (табл. 1). Инвазивный рост аденомы гипофиза был выявлен у 24 пациентов, из них через год после ТСА ремиссию БИК диагностировали у 3 (12,5%), сохранение гиперкортицизма – у 21 пациента (87,5%). Из 75 пациентов без инвазивного роста образования гипофиза ремиссию БИК выявили у 58 (77,3%), гиперкортицизм – у 17 пациентов (22,7%). Таким образом, наличие инвазии аденомы в кавернозный синус с 55,3%-ной чувствительностью и 95%-ной специфичностью может рассматриваться в качестве предиктора отсутствия ремиссии БИК после ТСА ($\chi^2 = 29,6$, $p < 0,001$) (табл. 1).

При анализе данных МРТ больных с отсутствием инвазивного роста аденомы ($n = 75$) было установлено, что оптимальная «отрезная точка» размера аденомы гипофиза по результатам ROC-анализа в прогнозировании ремиссии БИК после ТСА составила > 3 мм с чувствительностью 82,8%, специфичностью 82,4%, прогностической ценностью положительного результата 94,1%, диагностической точностью 82,6% ($AUC = 0,832$, 95% ДИ = 71,5–94,8%; $p < 0,001$) (рис. 1).

Из 51 пациента с размерами аденомы гипофиза более 3 мм через год после ТСА ремиссия БИК имела место у 48 (94,1%). Необходимо отметить, что ремиссия БИК была у всех 10 пациентов с неинвазивными макроаденомами (при максимальном размере аденомы у них 22 мм). Из 24 пациентов с размером образования 3 мм и менее ремиссию БИК диагностировали у 10 (41,6%), включая 2 из 5 пациентов с отсутствием визуализации аденомы гипофиза (рис. 2).

Большой дексаметазоновый тест

БДТ перед ТСА был выполнен 78 пациентам (табл. 2). Оптимальный пороговый уровень степени подавления кортизола сыворотки в БДТ в прогнозировании ремиссии БИК составил $\geq 74\%$ с чувствительностью и специфично-

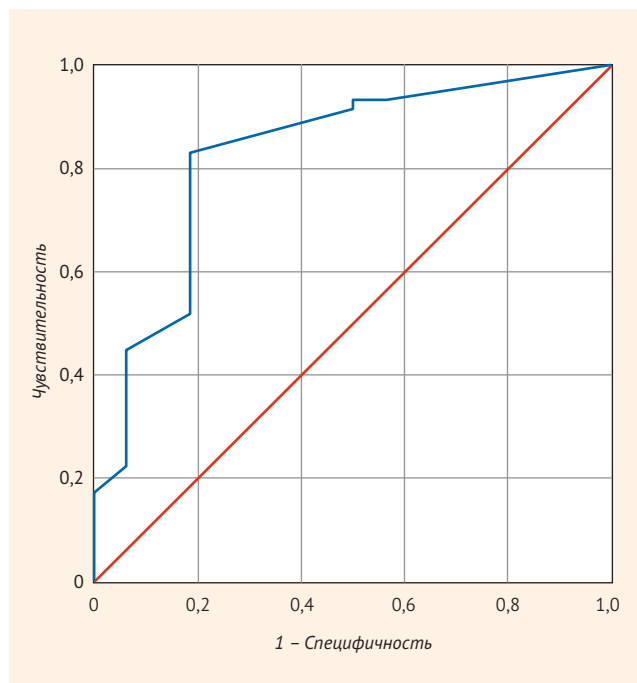
● **Таблица 1.** Характеристики аденомы гипофиза по результатам предоперационной магнитно-резонансной томографии в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Иценко – Кушинга

● **Table 1.** Characteristics of pituitary adenoma based on the results of the preoperative MRI evaluation in the comparable groups of patients with Itsenko-Cushing's disease

Признаки	Группа 1 (n = 61)	Группа 2 (n = 38)	p
Микроаденома/ макроаденома, n	48/11	27/8	0,822 ($\chi^2 = 0,051$)
Отсутствие визуализации аденомы, n	2	3	0,584 ($\chi^2 = 0,3$)
Инвазия в кавернозные синусы, n	3	21	$< 0,001$ ($\chi^2 = 29,6$)
Размер аденомы гипофиза, мм Me [25%; 75%] (min-max)	6 [4; 8] (2,2–22)	5,5 [3; 8,5] (2–32)	0,31

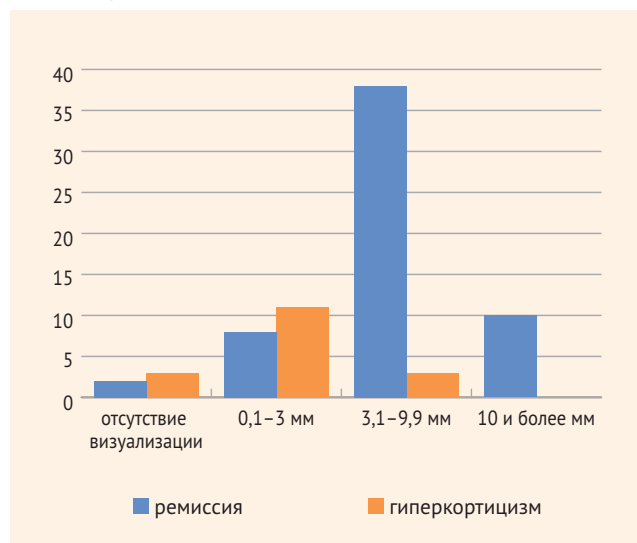
● **Рисунок 1.** Результаты ROC-анализа при поиске оптимального порога отсекающих размеров аденомы гипофиза при отсутствии ее инвазивного роста в прогнозировании ремиссии болезни Иценко – Кушинга после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

● **Figure 1.** Results of ROC analysis used to assess the optimal cut-off threshold of the pituitary adenoma sizes in the absence of its invasive growth when predicting remission of Itsenko-Cushing's disease after transsphenoidal endoscopic adenomectomy



● **Рисунок 2.** Исходы транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии (число больных с ремиссией болезни Иценко – Кушинга и ее отсутствием) через год после операции у пациентов с неинвазивным ростом аденомы гипофиза в зависимости от ее размера

● **Figure 2.** Outcomes of transsphenoidal endoscopic adenomectomy (number of patients with remission and no remission of Itsenko-Cushing's disease) a year after surgery in patients with non-invasive growth of pituitary adenoma depending on its size



● **Таблица 2.** Результаты большого дексаметазонового теста в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Иценко – Кушинга

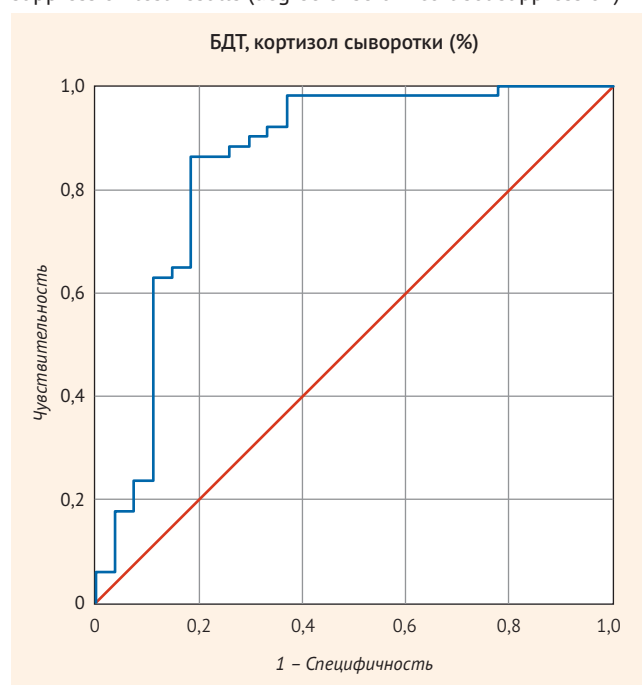
● **Table 2.** Results of high-dose dexamethasone suppression test in the comparable groups of patients with Itsenko-Cushing's disease

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
	Me [25%; 75%] (min-max)	Me [25%; 75%] (min-max)	
БДТ, степень подавления уровня кортизола сыворотки, %	87,8 [81,8; 90,7] (21,6–96,7) (n = 51)	55,4 [27,1; 69,7] («-67»*-95,6) (n = 27)	<0,001

БДТ – большой дексаметазоновый тест. * У пациента в большом дексаметазоновом тесте произошло повышение уровня кортизола сыворотки по сравнению с фоновым.

● **Рисунок 3.** ROC-кривая для результатов предоперационного большого дексаметазонового теста (степень подавления кортизола сыворотки)

● **Figure 3.** ROC curve for preoperative high-dose dexamethasone suppression test results (degree of serum cortisol suppression)



● **Таблица 3.** Результаты оценки кортизола сыворотки в 8:00–9:00 на 2–3-и и 12–14-е сут. после операции в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Иценко – Кушинга

● **Table 3.** Results of serum cortisol levels assessment at 8:00–9:00 on the 2–3rd and 12–14th days after surgery in the comparable groups of patients with Itsenko-Cushing's disease

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
	Me [25%; 75%] (min-max)	Me [25%; 75%] (min-max)	
Кортизол сыворотки, 2–3-и сут. после ТСА, нмоль/л	44,1 [23,35; 98,85] (2,5–1397) (n = 39)	466,3 [399,2; 619,5] (51,29–1649) (n = 29)	<0,001
Кортизол сыворотки, 12–14-е сут. после ТСА, нмоль/л	37,98 [23,8; 112,6] (4,26–886,2) (n = 28)	570,3 [467,25; 696,55] (158–1667) (n = 23)	<0,001

стью 86,3 и 81,5% соответственно, с прогностической ценностью положительного результата 89,5%, диагностической точностью 84,6%, стандартной ошибкой 0,054 (AUC = 0,850, 95% ДИ = 74,4–95,6%, $p < 0,001$) (рис. 3). Спустя год после операции из 49 пациентов с супрессией кортизола сыворотки в БДТ $\geq 74\%$ ремиссия БИК имела место у 44, гиперкортицизм – у 5, тогда как из 29 пациентов с отсутствием подавления кортизола сыворотки ремиссия была подтверждена у 7 пациентов.

Определение утреннего кортизола сыворотки после трансфеноидальной аденомэктомии

Уровень утреннего кортизола сыворотки отличался в группах 1 и 2 как при анализе на 2–3-и сут. ($p < 0,001$), так и на 12–14-е сут. ($p < 0,001$) после ТСА (табл. 3).

С использованием ROC-анализа были определены пороговые значения для прогнозирования ремиссии через год после ТСА (рис. 4), рассчитаны их специфичность и чувствительность.

Пороговым значением утреннего кортизола сыворотки при заборе на 2–3-и сут. после операции оказалось 388 нмоль/л (с чувствительностью 97,4%, специфичностью 79,3%) (AUC = 0,935, 95% ДИ = 87,7–99,2%, $p < 0,001$), а на 12–14-е сут. – 417,7 нмоль/л (чувствительность и специфичность – 96,4 и 87% соответственно) (AUC = 0,963, 95% ДИ = 91,1–100%, $p < 0,001$). Полученные пороговые значения кортизола сыворотки утром на 2–3-и и 12–14-е сут. показали в равной степени высокую специфичность и чувствительность в отношении прогнозирования ремиссии болезни Иценко – Кушинга.

ОБСУЖДЕНИЕ

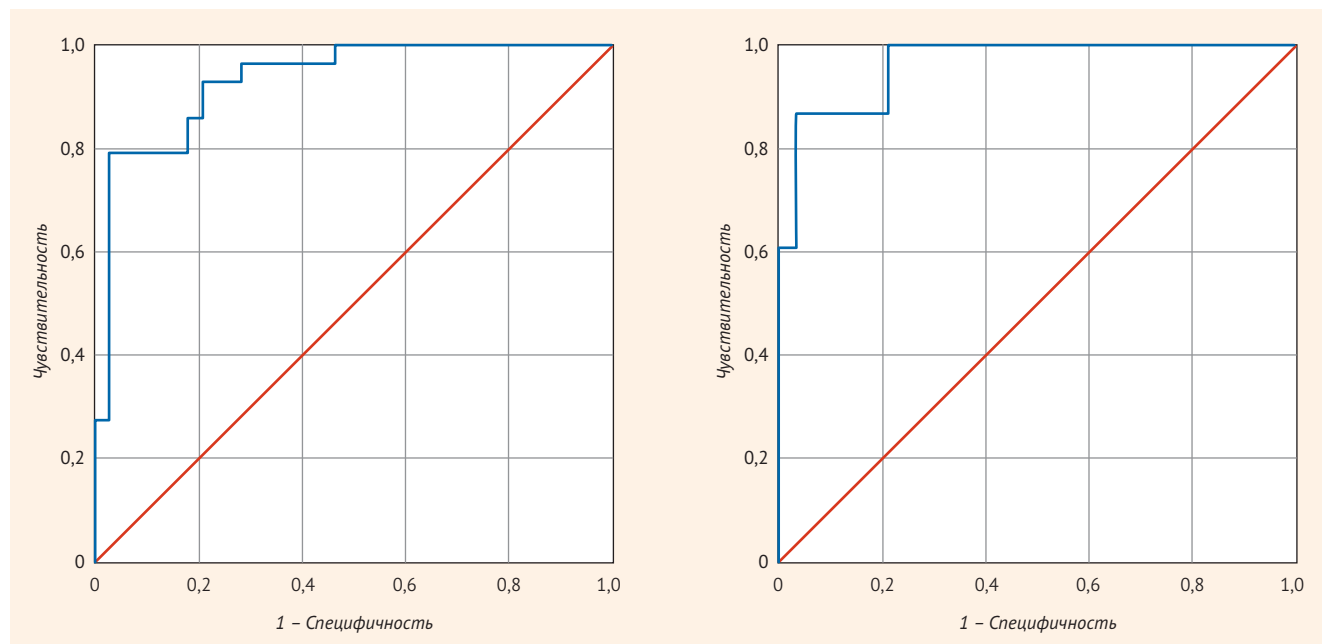
Несмотря на большое количество предлагаемых предикторов ремиссии БИК после ТСА, проблема прогнозирования послеоперационного течения заболевания остается нерешенной [7, 12, 13, 17, 23–26, 30–36, 39]. До настоящего времени не существует единого мнения о том, какой предиктор (либо комбинация предикторов) является оптимальным, когда следует его (их) оценивать и как интерпретировать полученные результаты обследования [3, 7, 12, 13, 17, 23–30, 32, 33, 35, 36, 39].

Мы оценили возможность применения данных предоперационного (результаты МРТ гипофиза и БДТ) и послеоперационного (уровень кортизола сыворотки в раннем послеоперационном периоде) обследования для прогнозирования ремиссии гиперкортицизма после ТСА.

Согласно полученным нами результатам размер аденомы гипофиза не оказывал влияния на прогноз, что соответствовало данным других авторов [13, 19, 39]. Вместе с тем в ряде исследований наличие микроаденомы гипофиза увеличивало вероятность развития ремиссии гиперкортицизма после ТСА [15, 17, 18, 44, 45], однако в этих работах авторы не учитывали характер роста аденомы гипофиза, а именно наличие инвазии [15, 17, 44, 45]. В нашей работе инвазивный рост аденомы, независимо от ее размера, оказался предиктором отсутствия ремиссии БИК. Такие же данные были получены в исследованиях, опубликованных ранее [20–22]. Так, в исследовании

● **Рисунок 4.** ROC-кривые для показателей кортизола сыворотки в 8:00–9:00

● **Figure 4.** ROC curves for serum cortisol levels at 8:00–9:00



а) на 2–3-и сут. после трансфеноидальной аденомэктомии; б) на 12–14-е сут. после трансфеноидальной аденомэктомии

E. Fomekong et al., представивших результаты послеоперационного обследования 40 пациентов с БИК, ремиссия в группе пациентов с макроаденомами составила 92%, с микроаденомами – 84%. Из 12 пациентов с макроаденомами инвазивный рост был выявлен только у одного, в последующем у этого пациента отсутствовала ремиссия БИК [20]. Мы оценили прогностическую значимость размера аденомы гипофиза в случае отсутствия инвазивного роста. С помощью ROC-анализа нами впервые была получена оптимальная точка отсечения для размера аденомы гипофиза в прогнозировании ремиссии БИК – она составила 3 мм с чувствительностью и специфичностью 82,8 и 82,4% соответственно. Размер аденомы гипофиза 3 мм и менее оказался неблагоприятным фактором в отношении ремиссии заболевания после ТСА. Отрицательная роль малого размера микроаденомы, а именно менее 3 мм, в отношении прогнозирования ремиссии гиперкортицизма после ТСА была продемонстрирована впервые в нашем исследовании. Согласно результатам предыдущих исследований отсутствие визуализации аденомы гипофиза являлось предиктором неблагоприятного прогноза после ТСА [16, 20, 46]. Напряженность магнитного поля томографа в данных исследованиях составила 1,5 Тл, и этим может быть объяснена невозможность визуализации микроаденом гипофиза размером менее 3 мм [20, 46]. В нашем исследовании был использован томограф с напряженностью магнитного поля 3 Тл, что повышало вероятность выявления аденом гипофиза размером менее 3 мм. Таким образом, наши результаты находятся в соответствии с данными других авторов [20, 46]. Более редкое развитие ремиссии БИК у пациентов с аденомой гипофиза размером менее 3 мм может быть связано с тем, что такое образование трудно обнаружить во время операции и, соответственно,

радикально удалить. Также в таких случаях существует вероятность наличия сразу нескольких кортикотропином, которые могут быть не визуализированы [47–49].

Отсутствие ремиссии заболевания после ТСА может определяться не только характером роста аденомы гипофиза и ее размером, которые в большей степени определяют возможность радикального удаления, но и ее биологическими особенностями. Согласно данным M.C. Machado et al., одним из предлагаемых механизмов формирования кортикотропиномы является снижение отдельными кортикотрофами экспрессии рецепторов к кортизолу и нарушение, таким образом, регулирования секреции АКТГ по механизму обратной связи [21]. Сочетание этого механизма с нарушением процессов регуляции пролиферации, по мнению авторов, может приводить к возникновению кортикотропиномы [21]. Вместе с этим кортикотропиномы сохраняют способность к экспрессии рецепторов к кортизолу, что и лежит в основе БДТ. Учитывая широкий диапазон степени подавления кортизола в БДТ, очевидно, что плотность рецепторов к глюкокортикоидам или их функциональная активность у различных аденом разная, что не всегда имеет корреляцию с размером аденомы [21]. Нами была выдвинута гипотеза, что чем более выражено подавление кортизола в БДТ, тем меньше автономность опухоли и меньше вероятность рецидива или продолженного роста оставшихся единичных клеток аденомы гипофиза после ТСА. Мы сравнили результаты предоперационного БДТ у пациентов с ремиссией гиперкортицизма после операции и ее отсутствием. Согласно полученным нами данным, степень подавления секреции кортизола сыворотки в БДТ была выше у пациентов с ремиссией БИК через год после операции по сравнению с теми, у кого сохранялся гиперкортицизм. Это подтвердило наше предположение о том, что

результаты БДТ могут отражать биологические особенности кортикотропином.

Нами, как и большинством авторов, были получены данные о том, что определение кортизола сыворотки в раннем послеоперационном периоде может быть использовано в прогнозировании ремиссии БИК [7, 17, 28, 34–39]. Наиболее часто оценка данных предикторов проводилась в первые сутки, а также через 2 нед. после удаления кортикотропиномы [7, 17, 28, 29, 34, 35, 37, 39, 40, 50, 51]. Мы сопоставили результаты оценки кортизола сыворотки крови, полученные на 2–3-и и 12–14-е сут. у пациентов с ремиссией БИК и ее отсутствием. Оказалось, что информативность этого показателя в отношении прогнозирования ремиссии БИК не зависела от срока оценки. Полученные пороговые значения кортизола сыворотки утром в послеоперационном периоде были выше, чем большинство предлагаемых в литературе [33–36, 40]. Так, в работе H. Nameed et al. от 2013 г. пороговое значение кортизола сыворотки менее 2 мкг/дл (55 нмоль/л) в раннем послеоперационном периоде было указано авторами как наиболее оптимальное в прогнозировании ремиссии БИК. Однако в этом исследовании для точки разделения 2 мкг/дл (55 нмоль/л) при очень высокой специфичности (100%) чувствительность в прогнозировании ремиссии БИК оказалась довольно низкой и составила 68% [28]. В нашей работе мы проанализировали наиболее часто встречающиеся в литературе пороговые значения кортизола сыворотки в раннем послеоперационном периоде в прогнозировании ремиссии БИК: при оценке на 2–3-и сут. точка разделения 50 нмоль/л обладала 100%-ной специфичностью при 53,8%-ной чувствительности, точка разделения

140 нмоль/л – 89,7 и 76,6% соответственно. Таким образом, низкие пороговые значения кортизола сыворотки обладают высокой специфичностью, но уступают в чувствительности, что может ограничивать их применение в клинической практике. В нашем исследовании выбор пороговых показателей был осуществлен нами с учетом не только оптимальной специфичности, но и чувствительности. Полученные пороговые значения кортизола сыворотки утром на 2–3-и и 12–14-е сут. показали в равной степени высокую специфичность и чувствительность в отношении прогнозирования ремиссии болезни Иценко – Кушинга. По нашему мнению, оптимальным сроком оценки кортизола сыворотки утром являются 2–3-и сут. после ТСА, т. к. такой способ позволяет прогнозировать результат операции сразу после хирургического вмешательства в рамках одной госпитализации без увеличения ее длительности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате анализа данных предоперационного и послеоперационного обследования пациентов с болезнью Иценко – Кушинга было показано, что данные предоперационного МРТ гипофиза с контрастированием, результаты предоперационного большого дексаметазонового теста и уровень кортизола сыворотки утром на 2–3-и сут. после ТСА могут быть использованы в качестве предикторов ремиссии гиперкортицизма после аденомэктомии.



Поступила / Received 20.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2021

Принята в печать / Accepted 25.11.2021

Список литературы

1. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вагапова Г.Р., Волкова Н.И. и др. Болезнь Иценко – Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(2):55–77. <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>.
2. Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev*. 1998;19(5):647–672. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0346>.
3. Bertagna X., Guignat L., Groussin L., Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):607–623. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.001>.
4. Zada G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:893781. <https://doi.org/10.1155/2013/893781>.
5. Minderhann T., Wilson C.B. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(3):359–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02557.x>.
6. van Haalen F.M., Broersen L.H., Jorgensen J.O., Pereira A.M., Dekkers O.M. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R143–149. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0556>.
7. Valassi E., Biller B.M., Swearingen B., Pecori Giraldo F., Losa M., Mortini P. et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):601–610. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1672>.
8. Plotz C.M., Knowlton A.J., Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med*. 1952;13(5):597–614. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90027-2).
9. Fang J., Xie S., Li N., Jiang Z. Postoperative Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Meta-Analysis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(7):554–559. <http://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.07554>.
10. Григорьев А.Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и акромегалией. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;5(37):121–129. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21322>.
11. Clayton R.N., Raskauskiene D., Reulen R.C., Jones P.W. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):652–642. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1942>.
12. Lindholm J., Juul S., Jørgensen J.O., Astrup J., Bjerre P., Feldt-Rasmussen U. et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117–123. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093>.
13. Ambrogio A.G., Andrioli M., De Martin M., Cavagnini F., Pecori Giraldo F. Usefulness of desmopressin testing to predict relapse during long-term follow-up in patients in remission from Cushing's disease. *Endocr Connect*. 2017;6(8):791–799. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0292>.
14. Pouratian N., Prevedello D.M., Jagannathan J., Lopes M.B., Vance M.L., Laws E.R.Jr. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3383–3388. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0208>.
15. Petersenn S., Beckers A., Ferone D., van der Lely A., Bollerslev J., Boscaro M. et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):227–239. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>.
16. Dai C., Fan Y., Liu X., Bao X., Yao Y., Wang R., Feng M. Predictors of Immediate Remission after Surgery in Cushing's Disease Patients: A Large Retrospective Study from a Single Center. *Neuroendocrinology*. 2021;111(11):1141–1150. <https://doi.org/10.1159/000509221>.
17. Марова Е.И., Колесникова Г.С., Арапова С.Д., Григорьев А.Ю., Лапшина А.М., Мельниченко Г.А. Факторы прогноза результатов удаления кортикотропином при болезни Иценко – Кушинга. *Эндокринная хирургия*. 2016;10(4):20–30. <https://doi.org/10.14341/serg2016420-30>.

18. Rollin G., Ferreira N.P., Czepielewski M.A. Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1355–1361. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000800022>.
19. Brichard C., Costa E., Fomekong E., Maïter D., Raftopoulos C. Outcome of Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Single-Center Experience over 20 Years. *World Neurosurg.* 2018;119:106–117. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.055>.
20. Fomekong E., Maïter D., Grandin C., Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(5):442–449. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.12.011>.
21. Machado M.C., Alcantara A.E., Pereira A.C., Cescato V.A., Castro Musolino N.R., de Mendonça B.B. et al. Negative correlation between tumour size and cortisol/ACTH ratios in patients with Cushing's disease harbouring microadenomas or macroadenomas. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1401–1409. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0504-y>.
22. Ciric I., Zhao J.C., Du H., Findling J.W., Molitch M.E., Weiss R.E. et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients. *Neurosurgery.* 2012;70(1):70–80. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822dda2c>.
23. Sonino N., Zielesny N., Fava G.A., Fallo F., Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2647–2652. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675592>.
24. Lambert J.K., Goldberg L., Fayngold S., Kostadinov J., Post K.D., Geer E.B. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1022–1030. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2893>.
25. Stroud A., Dhaliwal P., Alvarado R., Winder M.J., Jonker B.P., Grayson J.W. et al. Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2020;23(5):595–609. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01066-8>.
26. Pendharkar A.V., Sussman E.S., Ho A.L., Hayden Gephart M.G., Katznelson L. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment. *Neurosurg Focus.* 2015;38(2):13. <https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS14682>.
27. Ayala A., Manzano A.J. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery. *J Neurooncol.* 2014;119(2):235–242. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1508-0>.
28. Hameed N., Yedink C.G., Brzana J., Gultekin S.H., Coppa N.D., Dogan A. et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary.* 2013;16(4):452–458. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0455-z>.
29. Надеждина Е.Ю., Реброва О.Ю., Иващенко О.В., Азизян В.Н., Арапова С.Д., Григорьев А.Ю. Факторы, влияющие на вероятность возникновения рецидива болезни Иценко – Кушинга в течение трех лет после успешного нейрохирургического лечения. *Эндокринная хирургия.* 2018;12(2):70–80. <https://doi.org/10.14341/serg9761>.
30. Barbot M., Albiger N., Koutroumpis S., Ceccato F., Frigo A.C., Manara R. et al. Predicting late recurrence in surgically treated patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):394–401. <https://doi.org/10.1111/cen.12133>.
31. Kuo C.H., Shih S.R., Li H.Y., Chen S.C., Hung P.J., Tseng F.Y., Chang T.C. Adrenocorticotrophic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(6):441–447. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.08.008>.
32. Ioachimescu A.G. Prognostic Factors of Long-Term Remission After Surgical Treatment of Cushing's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):335–347. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.002>.
33. Lindsay J.R., Oldfield E.H., Stratakis C.A., Nieman L.K. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2057–2064. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0456>.
34. Trainer P.J., Lawrie H.S., Verhelst J., Howlett T.A., Lowe D.G., Grossman A.B. et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(1):73–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb00975.x>.
35. Ironside N., Chatain G., Asuzu D., Benzo S., Lodish M., Sharma S. et al. 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>.
36. Acebes J.J., Martino J., Masuet C., Montanya E., Soler J. Early post-operative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(5):471–477. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1133-1>.
37. Costenaro F., Rodrigues T.C., Rollin G.A., Ferreira N.P., Czepielewski M.A. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(3):411–418. <https://doi.org/10.1111/cen.12300>.
38. Yap L.B., Turner H.E., Adams C.B., Wass J.A. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):25–31. <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01444.x>.
39. Aranda G., Enseñat J., Mora M., Puig-Domingo M., Martínez de Osaba M.J., Casals G. et al. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary.* 2015;18(1):142–149. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0567-8>.
40. Pereira A.M., van Aken M.O., van Dulken H., Schutte P.J., Biermasz N.R., Smit J.W. et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5858–5864. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030751>.
41. Toms G.C., McCarthy M.I., Niven M.J., Orteu C.H., King T.T., Monson J.P. Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):291–294. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8432771>.
42. Hardy J. History of pituitary surgery. *Neurochirurgie.* 2010;56(4):358–362. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2009.11.009>.
43. Knosp E., Steiner E., Kitzi K., Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993;33(4):610–617. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8232800>.
44. Hofmann B.M., Hlavac M., Martinez R., Buchfelder M., Müller O.A., Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg.* 2008;108(1):9–18. <https://doi.org/10.3171/JNS.2008.108.01.0009>.
45. Mathioudakis N., Pendleton C., Quinones-Hinojosa A., Wand G.S., Salvatori R. ACTH-secreting pituitary adenomas: size does not correlate with hormonal activity. *Pituitary.* 2012;15(4):526–532. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0362-8>.
46. Keskin F.E., Ozkaya H.M., Bolayirli M., Erden S., Kadioglu P., Tanriover N., Gazioglu N. Outcomes of Primary Transsphenoidal Surgery in Cushing Disease: Experience of a Tertiary Center. *World Neurosurg.* 2017;106:374–381. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.014>.
47. Song J.Y., Mun S.J., Sung S.K., Hwang J.Y., Baik S.K., Kim J.Y. et al. A rare case of multiple pituitary adenomas in an adolescent Cushing disease presenting as a vertebral compression fracture. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(3):197–202. <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.197>.
48. Mendola M., Dolci A., Piscopello L., Tomei G., Bauer D., Corbetta S., Ambrosi B. Rare case of Cushing's disease due to double ACTH-producing adenomas, one located in the pituitary gland and one into the stalk. *Hormones (Athens).* 2014;13(4):574–578. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1503>.
49. Pu J., Wang Z., Zhou H., Zhong A., Jin K., Ruan L., Yang G. Isolated double adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenomas: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2016;12(1):585–590. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4673>.
50. Wang F., Catalano M.P., Bi W.L., Dunn I.F., Smith T.R., Guo Y. et al. Postoperative Day 1 Morning Cortisol Value as a Biomarker to Predict Long-term Remission of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):94–102. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa773>.
51. El Asmar N., Rajpal A., Selman W.R., Arafah B.M. The Value of Perioperative Levels of ACTH, DHEA, and DHEA-S and Tumor Size in Predicting Recurrence of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):477–485. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01797>.

References

1. Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Vagapova G.R., Volkova N.I. et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemi endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2015;61(2):55–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>.
2. Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998;19(5):647–672. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0346>.
3. Bertagna X., Guignat L., Grousseau L., Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):607–623. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.001>.
4. Zada G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:893781. <https://doi.org/10.1155/2013/893781>.
5. Mindermann T., Wilson C.B. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(3):359–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02557.x>.
6. van Haalen F.M., Broersen L.H., Jorgensen J.O., Pereira A.M., Dekkers O.M. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):R143–149. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0556>.

7. Valassi E., Biller B.M., Swearingen B., Pecori Giraldo F., Losa M., Mortini P. et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):601–610. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1672>.
8. Plotz C.M., Knowlton A.L., Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med.* 1952;13(5):597–614. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90027-2).
9. Fang J., Xie S., Li N., Jiang Z. Postoperative Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Meta-Analysis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(7):554–559. <http://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.07.554>.
10. Grigoriev A.Yu. Neurosurgical treatment of patients with Cushing's disease and acromegaly. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal = International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2011;5(37):121–129. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21322>.
11. Clayton R.N., Raskauskiene D., Reulen R.C., Jones P.W. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):632–642. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1942>.
12. Lindholm J., Juul S., Jørgensen J.O., Astrup J., Bjerre P., Feldt-Rasmussen U. et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117–123. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093>.
13. Ambrogio A.G., Andrioli M., De Martin M., Cavagnini F., Pecori Giraldo F. Usefulness of desmopressin testing to predict relapse during long-term follow-up in patients in remission from Cushing's disease. *Endocr Connect.* 2017;6(8):791–799. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0292>.
14. Pouratian N., Prevedello D.M., Jagannathan J., Lopes M.B., Vance M.L., Laws E.R.Jr. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3383–3388. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0208>.
15. Petersenn S., Beckers A., Ferone D., van der Lely A., Bollerslev J., Boscaro M. et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):227–239. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>.
16. Dai C., Fan Y., Liu X., Bao X., Yao Y., Wang R., Feng M. Predictors of Immediate Remission after Surgery in Cushing's Disease Patients: A Large Retrospective Study from a Single Center. *Neuroendocrinology.* 2021;111(11):1141–1150. <https://doi.org/10.1159/000509221>.
17. Marova E.I., Kolesnikova G.S., Arapova S.D., Grigoriev A.U., Lapshina A.M., Melnichenko G.A. Factors predicting the outcomes of removal of corticotropin in Cushing's disease. *Endokrinaya khirurgiya = Endocrine Surgery.* 2016;10(4):20–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg2016420-30>.
18. Rollin G., Ferreira N.P., Czepielewski M.A. Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1355–1361. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000800022>.
19. Brichard C., Costa E., Fomekong E., Maïter D., Raftopoulos C. Outcome of Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Single-Center Experience over 20 Years. *World Neurosurg.* 2018;119:106–117. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.055>.
20. Fomekong E., Maïter D., Grandin C., Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(5):442–449. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.12.011>.
21. Machado M.C., Alcantara A.E., Pereira A.C., Cescato V.A., Castro Musolino N.R., de Mendonça B.B. et al. Negative correlation between tumour size and cortisol/ACTH ratios in patients with Cushing's disease harbouring microadenomas or macroadenomas. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1401–1409. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0504-y>.
22. Ciric I., Zhao J.C., Du H., Findling J.W., Molitch M.E., Weiss R.E. et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients. *Neurosurgery.* 2012;70(1):70–80. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822dda2c>.
23. Sonino N., Zielesny M., Fava G.A., Fallo F., Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2647–2652. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675592>.
24. Ambert J.K., Goldberg L., Fayngold S., Kostadinov J., Post K.D., Geer E.B. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1022–1030. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2893>.
25. Stroud A., Dhaliwal P., Alvarado R., Winder M.J., Jonker B.P., Grayson J.W. et al. Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2020;23(5):595–609. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01066-8>.
26. Pendharkar A.V., Sussman E.S., Ho A.L., Hayden Gephart M.G., Katznelson L. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment. *Neurosurg Focus.* 2015;38(2):13. <https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS14682>.
27. Ayala A., Manzano A.J. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery. *J Neuro-oncol.* 2014;119(2):235–242. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1508-0>.
28. Hameed N., Yedinak C.G., Brzana J., Gultekin S.H., Coppa N.D., Dogan A. et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary.* 2013;16(4):452–458. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0455-z>.
29. Nadezhdina E.Y., Rebrova O.Y., Ivashenko O.V., Azizyan V.N., Arapova S.D., Grigoriev A.Y. Factors affecting the probability of recurrence of the Cushing's disease within 3 years after effective neurosurgical treatment. *Endokrinaya khirurgiya = Endocrine Surgery.* 2018;12(2):70–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg9761>.
30. Barbot M., Albiger N., Koutroumpis S., Ceccato F., Frigo A.C., Manara R. et al. Predicting late recurrence in surgically treated patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):394–401. <https://doi.org/10.1111/cen.12133>.
31. Kuo C.H., Shih S.R., Li H.Y., Chen S.C., Hung P.J., Tseng F.Y., Chang T.C. Adrenocorticotrophic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(6):441–447. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.08.008>.
32. Ioachimescu A.G. Prognostic Factors of Long-Term Remission After Surgical Treatment of Cushing's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):335–347. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.002>.
33. Lindsay J.R., Oldfield E.H., Stratakis C.A., Nieman L.K. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2057–2064. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0456>.
34. Trainer P.J., Lawrie H.S., Verhelst J., Howlett T.A., Lowe D.G., Grossman A.B. et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(1):73–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb00975.x>.
35. Ironside N., Chatain G., Asuzu D., Benzo S., Lodish M., Sharma S. et al. 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>.
36. Acebes J.J., Martino J., Masuet C., Montanya E., Soler J. Early post-operative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(5):471–477. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1133-1>.
37. Costenaro F., Rodrigues T.C., Rollin G.A., Ferreira N.P., Czepielewski M.A. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(3):411–418. <https://doi.org/10.1111/cen.12300>.
38. Yap L.B., Turner H.E., Adams C.B., Wass J.A. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):25–31. <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01444.x>.
39. Aranda G., Enseñat J., Mora M., Puig-Domingo M., Martínez de Osaba M.J., Casals G. et al. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary.* 2015;18(1):142–149. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0567-8>.
40. Pereira A.M., van Aken M.O., van Dulken H., Schutte P.J., Biermasz N.R., Smit J.W. et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5858–5864. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030751>.
41. Toms G.C., McCarthy M.I., Niven M.J., Ortu C.H., King T.T., Monson J.P. Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):291–294. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8432771>.
42. Hardy J. History of pituitary surgery. *Neurochirurgia.* 2010;56(4):358–362. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2009.11.009>.
43. Knosp E., Steiner E., Kitz K., Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993;33(4):610–617. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8232800>.
44. Hofmann B.M., Hlavac M., Martinez R., Buchfelder M., Müller O.A., Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg.* 2008;108(1):9–18. <https://doi.org/10.3171/JNS.2008.108.01.0009>.
45. Mathioudakis N., Pendleton C., Quinones-Hinojosa A., Wand G.S., Salvatori R. ACTH-secreting pituitary adenomas: size does not correlate with hormonal activity. *Pituitary.* 2012;15(4):526–532. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0362-8>.
46. Keskin F.E., Ozkaya H.M., Bolayirli M., Erden S., Kadioglu P., Tanriover N., Gazioglu N. Outcomes of Primary Transsphenoidal Surgery in Cushing Disease: Experience of a Tertiary Center. *World Neurosurg.* 2017;106:374–381. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.014>.
47. Song J.Y., Mun S.J., Sung S.K., Hwang J.Y., Baik S.K., Kim J.Y. et al. A rare case of multiple pituitary adenomas in an adolescent Cushing disease presenting as a vertebral compression fracture. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(3):197–202. <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.197>.

48. Mendola M., Dolci A., Piscopello L., Tomei G., Bauer D., Corbetta S., Ambrosi B. Rare case of Cushing's disease due to double ACTH-producing adenomas, one located in the pituitary gland and one into the stalk. *Hormones (Athens)*. 2014;13(4):574–578. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1503>.
49. Yang G. Isolated double adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenomas: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2016;12(1):585–590. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4673>.
50. Wang F., Catalano M.P., Bi W.L., Dunn I.F., Smith T.R., Guo Y. et al. Postoperative Day 1 Morning Cortisol Value as a Biomarker to Predict Long-term Remission of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):94–102. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa773>.
51. El Asmar N., Rajpal A., Selman W.R., Arafah B.M. The Value of Perioperative Levels of ACTH, DHEA, and DHEA-S and Tumor Size in Predicting Recurrence of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):477–485. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01797>.

Информация об авторах:

Курицына Наталья Валерьевна, к.м.н., врач-эндокринолог, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1337-1719>; nvgussaova@mail.ru

Цой Ульяна Александровна, к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>; utsoy@mail.ru

Чербило Владислав Юрьевич, д.м.н., заслуженный врач России, врач-нейрохирург, отделение нейрохирургии №6, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6803-9954>; cherebillo@mail.ru

Пальцев Артем Александрович, к.м.н., врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии №6, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9966-2965>; artem.paltsev@gmail.com

Циберкин Александр Иванович, врач-эндокринолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринологии Института эндокринологии, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6587-4313>; tsibern1@gmail.com

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, директор Института эндокринологии, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; grineva_e@mail.ru

Information about the authors:

Natalya V. Kuritsyna, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Senior Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1337-1719>; nvgussaova@mail.ru

Uliana A. Tsoy, Cand. Sci. (Med.), Head of Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>; utsoy@mail.ru

Vladislav Yu. Cherebillo, Dr. Sci. (Med.), Honored Physician of Russia, Neurosurgeon, Neurosurgery Department No. 6, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6803-9954>; cherebillo@mail.ru

Artem A. Paltsev, Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Head of Neurosurgery Department No. 6, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9966-2965>; artem.paltsev@gmail.com

Alexandr I. Tsiberkin, Endocrinologist, Junior Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6587-4313>; tsibern1@gmail.com

Elena N. Grineva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lead Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Centre of Personalized Oncology, Director of Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; grineva_e@mail.ru