

ISSN 1997-7689

№4(69)
2021

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru





МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru



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

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

 **ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России**

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — Н.А. Яркова

Литературный редактор — **О.В. Хлющева**

Корректор — **Н.Ф. Мартынова**

Художественный редактор, дизайнер,

администратор сайта — **О.А. Салмина**

Переводчик — **Е.А. Захарова**

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

**603104, Нижний Новгород,
ул. Медицинская, 5**

Приволжский исследовательский
медицинский университет

Телефон: +7 (831) 422-13-70

E-mail: medalmanac@pimunn.ru

Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.

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

ISSN печатной версии: 1997-7689

ISSN online-версии: 2499-9954

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

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

Выходит раз в три месяца

Цена свободная

© **МА** 2021

Заказ № 2

Дата выхода в свет 14.01.2022

Усл. печ. л. 12,55. Тираж 370 экз.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зам. главного редактора

Благодарова Анна Сергеевна — д.м.н., проректор по научной работе, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Члены редколлегии

Антипенко Е.А., д.м.н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Баврина А.П., к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Боровикова Л.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

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

Гречканев Г.О., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор, и.о. зав. кафедрой клинической медицины ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н. Новгород)

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

Ковалишенин О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Кононова С.В., д.ф.н., зав. кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Макарова Е.В., д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Паршиков В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Стронгин Л.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Успенская О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Хрулев А.Е., к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Оганов Р.Г., д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАМН, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва)

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

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

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

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

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

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

Хлынова О.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)

Шахов Б.Е., д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоскопической диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

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

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

FOUNDER AND PUBLISHER



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

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

EDITORIAL STAFF

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

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

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

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

All rights reserved.

Any reproduction of published materials without
the written consent of the publisher is not allowed.
Reproducing any part of this material a reference
to the Journal is obligatory

ISSN (print) 1997-7689

ISSN (online version) 2499-9954

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

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

© **MA** 2021

Order No. 2

Publication date: 14.01.2022
Conv. printer's sheets is 12,55
Printing is 370 copies.



**MEDICAL
ALMANAC**
www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

ADVISORY BOARD

Deputy Chief Editor

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

Advisory Board

Antipenko E.A., MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University
Bavrina A.P., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Borovkova L.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Gazhva S.I., MD, DSc, Professor, Head Department of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Grechkanov G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Grigoryeva N.Yu., MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod
Durnovo E.A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Kovalishena O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Kononova S.V., Doctor of Philosophy, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University
Makarova E.V., MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Parshikov V.V., MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Strongin L.G., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Uspenskaya O.A., MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Khrulev A.E., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University

EDITORIAL BOARD

Anisimov A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA — Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)
Arutyunov G.P., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Bayrikov I.M., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department and Clinic of Maxillofacial Surgery and Dentistry FSBEI HE SamSMU Ministry of Health of Russia (Samara)
Belenkov Yu.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Briko N.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Denisov I.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGIMU named I.M. Sechenov (Moscow)
Zagainov V.E., MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Ilarioshkin S.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology (Moscow)
Ishmukhametov A.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Klemenova I.A., MD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Kotelnikov G.P., MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)
Kurtser M.A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Madzhidova Y.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)
Naygovzina N.B., MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGMSU named after A.I. Evdokimov (Moscow)
Oganov R.G., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Federal State Budgetary Institution "State Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Health of Russia (Moscow)
Razumovsky A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Rozinov V.M., MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)
Sergienko V.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)
Soloninina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)
Troshina E.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)
Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Hlynova O.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)
Shakhov B.E., MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Shkarin V.V., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Обзоры

- Фотобиомодуляция как альтернативный подход к коррекции физиологически измененных состояний живой ткани.....6**
С.Л. Малиновская, О.В. Другова, В.В. Борзиков, А.П. Баврина

Reviews

- Photobiomodulation as an alternative approach to correction of physiologically changed states of living tissue.....6**
S.L. Malinovskaya, O.V. Drugova, V.V. Borzikov, A.P. Bavrina

Оригинальные исследования

- Распространенность генов устойчивости к антибиотикам у возбудителей инфекции в комбустологии18**

И.Ю. Широкова, Н.В. Саперкин, Н.В. Абрамова, Н.А. Бебянина, О.М. Чеканина, Л.А. Алебашина, О.В. Ковалишена

- COVID-19 и сахарный диабет: особенности нарушений гемокоагуляции и метаболизма при сочетанной патологии.....27**

Д.В. Беликина, Т.А. Некрасова, Е.С. Малышева, М.Л. Будкина, Л.Г. Стронгин, Е.С. Некаева, А.Е. Лаврова, Л.А. Луговая

- Клинические и лабораторные аспекты поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 34**

Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, М.С. Склад, С.С. Смирнова, М.В. Чикунова, Е.А. Карбовнича, А.Д. Никитская

- Особенности развития фатальных и нефатальных сосудистых событий у больных с периферическим атеросклерозом..... 42**

Н.Д. Кобзева

Original research

- The prevalence of antibiotic resistance genes in causative agents of infections in combustology.....18**

I. Ju. Shirokova, N.V. Saperkin, N.V. Abramova, N.A. Beljanina, O.M. Chekanina, L.A. Alebashina, O.V. Kovalishena

- COVID-19 and diabetes mellitus: clinical and metabolic features of combined pathology27**

D.V. Belikina, T.A. Nekrasova, E.S. Malysheva, M.L. Budkina, L.G. Strongin, E.S. Nekaeva, A.E. Lavrova, L.A. Lugovaya

- Clinical and laboratory aspects of gastrointestinal tract damage in COVID-19 34**

T.A. Platonova, A.A. Golubkova, M.S. Sklyar, S.S. Smirnova, M.V. Chikunova, E.A. Karbovnichaya, A.D. Nikitskaya

- Features of the development of fatal and non-fatal vascular events in patients with peripheral atherosclerosis..... 42**

N.D. Kobzeva

Современные методы диагностики и лечения

- Значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухолей альфа для диагностики прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом.....48**

Л.С. Ефремова, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева

- Новый метод комплексного лечения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита, осложненного наличием ороантрального сообщения55**

Е.А. Дурново, Н.Е. Хомутинова, А.О. Федоричев, А.Ю. Сопина

- Возможности восстановления репродуктивной функции у пациенток с «тонким эндометрием» 61**

Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, О.С. Зиновьева, Г.О. Гречканев, Л.В. Боровкова, Ю.А. Гагаева

Modern methods diagnosis and treatment

- Significance of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and tumor necrosis factor-alpha for diagnosing the progression of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus.....48**

L.S. Efremova, L.V. Vasilieva, E.V. Gosteva

- A new method of complex treatment of chronic odontogenic maxillary sinusitis complicated by the presence of an oroantral fistula.55**

E.A. Durnovo, N.E. Homutinnikova, A.O. Fedorichev, A.J. Sopina

- Possibilities of restoring reproductive function in patients with «thin endometrium» 61**

T.M. Motovilova, T.S. Kachalina, O.S. Zinovieva, G.O. Grechkanev, L.V. Borovkova, Yu.A. Gagaeva

Применение магнитной стимуляции в исследовании проводимости полового нерва 68

А.В. Сливкина, К.М. Беляков, Е.А. Антипенко, О.С. Стрельцова, Е.А. Александрова, И.В. Бородачева

Диагностика острой странгуляционной кишечной непроходимости у детей76

О.А. Кульчицкий, А.Е. Соловьев

The use of magnetic stimulation in the study of pudendal nerve conduction 68

A.V. Slivkina, K.M. Belyakov, E.A. Antipenko, O.S. Streltsova, E.A. Alexandrova, I.V. Borodacheva

Diagnosis of acute strangulated intestinal obstruction in children.....76

O.A. Kulchitskij, A.E. Solovyev

Социальные проблемы здоровья

Social health problems

Анализ врачебных ресурсов во Владимирской области Российской Федерации 82

Н.Н. Карякин, И.А. Переслегина, С.С. Карпова, Ю.В. Арсенина

Analysis of medical resources in the Vladimir region of the Russian Federation 82

N.N. Karjakin, I.A. Pereslegina, S.S. Karpova, Y.V. Arsenina

Случай из практики

Case from practice

Сложности диагностики эндогенного гиперкортицизма 90

Ю.У. Шарипова, Т.С. Йылмаз, Ф.В. Валеева, А.А. Абакумова

Difficulties in diagnosis endogenous hypercorticism 90

Y.U. Sharipova, T.S. Yylmaz, F.V. Valeeva, A.A. Abakumova

Знаменательные даты

NON PROGREDI EST REGREDI. К 85-летию члена-корреспондента РАН, профессора Вячеслава Васильевича Шкарина 95

О.В. Ковалишена, А.С. Благонравова

Памяти профессора Александра Павловича Медведева 100

С.В. Немирова, А.С. Мухин

Памяти Валентины Георгиевны Дорофейчук 104

От редакции

Требования к рукописям, направляемым в журнал..... 106

Порядок рецензирования статей, поступающих в журнал 108

ФОТОБИОМОДУЛЯЦИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННЫХ СОСТОЯНИЙ ЖИВОЙ ТКАНИ

УДК 577 (57.043)

03.01.02 — биофизика; 03.03.01 — физиология

Поступила 15.12.2021

С. Л. Малиновская, О. В. Другова, В. В. Борзиков, А. П. Баврина

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

Механизм воздействия низкоэнергетического излучения на биологический объект весьма сложен и пока не до конца изучен. В литературных обзорах систематизированы изменения параметров гомеостаза организма, которые являются следствием первичных фотофизических и фотохимических процессов, протекающих в клетке после поглощения квантов света. Относительно механизмов действия низкоинтенсивного света на живую ткань сформулированы лишь некоторые гипотезы — на их основе нельзя получить полного представления о реально протекающих при этом процессах.

В данном обзоре рассматривается современное использование фотобиомодуляционной терапии в биомедицинских исследованиях и в сравнительном аспекте оцениваются эффекты воздействия ультрафиолетового, видимого и инфракрасного излучений. Акцент ставится на целесообразности применения низкоинтенсивного лазерного света красной области спектра и ближнего инфракрасного диапазона для коррекции патологических изменений в биологической ткани.

Особое внимание уделено описанию фотоиндуцированных изменений в митохондриях как общепризнанных на сегодня первичных акцепторов красного и инфракрасного света. Отдельно рассмотрено новое свойство АТФ как межклеточной сигнальной молекулы, скорость образования которой значительно изменяется в условиях указанного длинноволнового облучения. Кроме того, показано, что красный лазерный свет может инициировать апоптоз через индукцию перехода митохондриальной проницаемости, опосредованного активными формами кислорода. Выявленные возможности управления активностью митохондрий и запуска соответствующих сигнальных каскадов, с использованием различных режимов светового воздействия, позволяют расширить понимание феномена универсальности фотобиомодуляционной терапии.

Ключевые слова: фотобиомодуляционная терапия; низкоинтенсивное излучение лазера; ближний инфракрасный диапазон; митохондрии; мышечные травмы.

PHOTOBIOMODULATION AS AN ALTERNATIVE APPROACH TO CORRECTION OF PHYSIOLOGICALLY CHANGED STATES OF LIVING TISSUE

S. L. Malinovskaya, O. V. Drugova, V. V. Borzikov, A. P. Bavrina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The mechanism of the effect of low-energy radiation on a biological object is very complex and has not yet been fully understood. The literature reviews systematize changes in the parameters of the body's homeostasis, which are a consequence of the primary photophysical and photochemical processes occurring in the cell after absorption of light quanta. Only some hypotheses have been formulated regarding the mechanisms of action of low-intensity light on living tissue — on their basis, it is impossible to get a complete picture of the processes actually occurring during this process.

This review examines the current use of photobiomodulation therapy in biomedical research and, in a comparative aspect, evaluates the effects of exposure to ultraviolet, visible and infrared spectral regions. The emphasis is on the feasibility of using low-intensity laser light in the red and near-infrared spectral regions for the correction of pathological changes in biological tissue.

Particular attention is paid to the description of photoinduced changes in mitochondria as the currently recognized primary acceptors of red and infrared light. Separately, a new property of ATP as an intercellular signaling molecule, the rate of formation of which significantly changes under the conditions of the indicated long-wave irradiation, is considered. In addition, it has been shown that red laser light can initiate apoptosis through the induction of the mitochondrial permeability transition mediated by reactive oxygen species. The revealed possibilities of control the activity of mitochondria and triggering the corresponding signaling cascades, using various modes of light exposure, make it possible to expand the understanding of the phenomenon of the universality of photobiomodulation therapy.

Key words: photobiomodulation therapy; low-intensity laser radiation; near infrared spectral region; mitochondria; muscle injuries.

ВВЕДЕНИЕ

Свет играет решающую роль в важных биологических процессах, непосредственно связанных со здоровьем человека. В настоящее время видимый и ближний инфракрасный свет настолько широко применяются в клинической практике, что стал значимым компонентом в числе физических агентов, используемых в фотомедицине. Последний термин отражает физиологическую значимость света. Наибольшее применение в медицине нашел красный свет.

Фотобиомодуляционная терапия (ФБМТ) — это метод светотерапии, основанный на принципах фотобиомодуляции (ФБМ). ФБМТ включает в себя использование неионизирующих форм источников света, включая лазеры, светодиоды и широкополосный свет в видимом и ближнем инфракрасном диапазонах [1]. Современные достижения в области ФБМ дают твердое обоснование для эффективного использования ФБМТ. С момента внедрения фотобиомодуляции в здравоохранение эффективность применения световых методов в лечении для различных заболеваний широко исследовалась как *in vitro*, так и *in vivo* [2, 3]. Постоянно увеличивающееся количество выявленных терапевтических эффектов использования низкоинтенсивных красных лазеров, а также лазеров ближнего инфракрасного диапазона значительно расширяет область биомедицинских применений [4, 5].

Известно, что низкоинтенсивное лазерное воздействие красным светом (600–680 нм) модулирует различные биологические процессы, такие как пролиферация и дифференцировка клеток [6], их жизнеспособность [7] и апоптоз [8]. Повышенный интерес и возросшее число исследований в этом направлении расширили терапевтическое применение низкоинтенсивного красного и ближнего инфракрасного света для ускорения заживления ран [9]. О терапевтических преимуществах лазерного излучения при лечении ран сообщалось с 1960-х годов, а светодиодного — только с 1990-х годов [10, 11]. На сегодняшний день имеются публикации об ускорении регенерации тканей и уменьшении миофасциальной боли, противовоспалительных эффектов [12], улучшении энергетического метаболизма после облучения источниками красного и ближнего инфракрасного диапазонов волн, полученных с помощью лазеров или светодиодов [13].

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗЛУЧЕНИЙ КРАСНОГО И ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Хотя низкоинтенсивная лазерная терапия широко используется для лечения различных заболеваний, ее применение остается спорным [14, 15]. Многие из описанных результатов демонстрируют непоследовательность, главным образом из-за

методологической предвзятости или отсутствия стандартизации в исследованиях. Существуют вопросы относительно наличия или отсутствия биологических и терапевтических эффектов, стимулируемых светодиодами и лазерными источниками, а также насчет соответствующих параметров каждого из этих источников света.

Такие источники, как лазер, отличаются от светодиодных характеристикой, известной как когерентность [16]. Некоторые исследователи ФБМ полагают, что когерентность играет решающую роль в использовании светотерапии [17], а некогерентный свет менее эффективен или вообще не способен стимулировать терапевтический эффект [18]. Например, в отношении возможного влияния некогерентного света на мезенхимальные стволовые клетки (МСК) имеются противоречивые данные. Позиция некоторых исследователей [18] в отношении использования некогерентных источников на МСК однозначна: некогерентные источники бесполезны. Для эффективного воздействия, т.е. получения максимального отклика биологических систем разного уровня организации, необходимо использовать только лазерный монохроматический свет. В работах указывается, что после однократного воздействия некогерентного источника на МСК наблюдается лишь кратковременное повышение пролиферации (630 нм, 15 мВт/см², ЭП 4 Дж/см²), а усиление эффекта наблюдается лишь после 3–5-кратного повторного облучения при низкой плотности клеток [17, 18].

Однако имеются убедительные данные о том, что светодиодные источники могут быть столь же эффективными, как и лазерные, поскольку оба имеют сходные биологические эффекты, без существенной разницы между ними. Клеточный ответ на фотостимуляцию не связан со специфическими свойствами лазерного излучения, в частности, когерентностью [19].

Согласно Кару, свойство когерентности теряется при взаимодействии света с биологической тканью, не являясь, таким образом, предпосылкой для процесса фотостимуляции или фотоингибирования [20].

Следует упомянуть также о фототоксическом воздействии низкоинтенсивных лазеров красного и ближнего инфракрасного света на клетки человека [21]. Полученные результаты позволяют сделать предположение о существовании зависимости биологических эффектов, вызываемых лазерным облучением, от специфических характеристик тканей и от таких параметров лазерного излучения, как длина волны, время экспозиции, размер фокального пятна и плотность мощности [22]. Именно время экспозиции и плотность мощности являются наиболее важными параметрами при выборе определенного типа взаимодействия клетки с лазером. Большинство лазерных методов лечения, таких как лазерная гипертермия, коагуляция и хирургия, оказывают тепловое воздействие.

Поскольку тепловые пороги плотности мощности при воздействии низкоинтенсивными лазерами в значительной степени зависят от таких оптических свойств тканей, как коэффициенты отражения, поглощения и рассеяния, ряд авторов считают, что лазерное излучение мощностью менее 100 мВт/см² не изменяет существенно температуру тканей [22, 23] и поэтому его биологические эффекты нельзя объяснить фототермическим воздействием.

В связи со значимостью теплового эффекта в действии любого физического фактора особо указывают низкоинтенсивный характер излучения, подразумевая тем самым отсутствие изменений температуры в зоне воздействия. Необходимо отметить, что разделение света на высоко- и низкоинтенсивный зависит от используемых световых энергий. В различных литературных источниках обычно приводится граница плотностей мощности 10 мВт/см² [24], но эта граница не является жесткой. Чем выше энергия поглощенного излучения, тем больше нагрев тканей и их фотодеструкция. При высокоэнергетическом световом воздействии в биотканях преимущественно происходят фотометрические и фотоионизационные явления, приводящие к локальной деструкции ткани. Низкоинтенсивный же свет вызывает фотофизические и фотохимические изменения, не связанные с перегревом или деструкцией облучаемой зоны [25]. Данное излучение способно оказывать влияние лишь на слабые взаимодействия в биологических системах (ионные и ион-дипольные связи), в то время как взаимодействия, определяющие строение биополимерных цепей, остаются ненарушенными. Именно это свойство сохранения целостности зон облучения определило использование низкоэнергетического излучения с терапевтической целью для стимуляции жизненно важных процессов при лечении многих заболеваний [25].

Согласно ряду исследований [24–26], очень низкие дозы лазерного излучения не способствуют биологическим эффектам, в то время как более высокие дозы приводят к ингибированию клеточных функций. К похожим выводам пришли и другие исследователи [15], показав, что оптимальное значение энергетической плотности составляет от 0,5 до 4,0 Дж/см² в диапазоне длин волн от 600 до 700 нм и в непрерывном режиме работы лазеров. Превышение этого уровня может вызвать ингибирование внутриклеточных процессов.

Особо следует отметить, что энергетическое состояние клетки, а следовательно, физиологическое состояние ткани при лечении имеет решающее значение для определения дозы облучения [26].

Таким образом, несмотря на то что биологические эффекты низкоинтенсивного красного и ближнего инфракрасного излучения изучались десятилетиями, основные биохимические и биофизические механизмы его воздействия выявлены не

полностью. Исключительно важным является понимание пространственно-временных механизмов светоиндуцированных эффектов, что позволит целенаправленно использовать клеточные сигнальные процессы для достижения значительного терапевтического эффекта.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО, ВИДИМОГО КОРОТКОВОЛНОВОГО И ДАЛЬНОГО ИНФРАКРАСНОГО СВЕТА НА ЖИВЫЕ ТКАНИ

Поглощение энергии является основным механизмом, который позволяет свету от лазера или светодиода стимулировать биологические эффекты в тканях. Известно, что основные тканевые хромофоры, гемоглобин и меланин характеризуются высоким уровнем поглощения излучения длиной волны до 600 нм.

Очевидно, что фотофизическое или фотохимическое действие может оказывать лишь тот свет, который поглощается биологическим объектом. Часть падающего на биоткань излучения отражается от ее поверхности из-за несоответствия коэффициентов преломления света самой ткани и окружающей ее среды. Излучение, проникающее в ткань, подвергается многократному рассеянию, поглощению различными биологическими структурами и частичному преобразованию во вторичное излучение, действующее на ограниченном пространстве. Часть поглощенной энергии идет на активацию биологических молекул вещества. Другая часть поглощенной энергии тратится на возбуждение вторичного излучения в тканях [24–26].

Глубина проникновения монохроматического света в ткань зависит от длины волны излучения. Так, в диапазоне длин волн больше 650–1200 нм наблюдается так называемая оптическая прозрачность биотканей [27]. При этом волны ближнего инфракрасного диапазона (950 нм) обладают большей проникающей способностью и способны достигать глубины 40–70 мм. Глубина проникновения для диапазона длин волн 450–590 нм составляет около 0,5–2,5 мм, излучение гелий-неонового лазера с длиной волны 0,63 мкм проникает в биоткань на глубину до 15 мм [27].

Желтый, зеленый и синий цвета видимого света имеют меньшие глубины проникновения в ткани тела человека [28]. При этом желтый свет проникает на глубину до 2 мм и влияет избирательно на молекулярные связи углерода и кислорода, оказывая как специфическое действие, стимулирующее процессы метаболизма, так и ранозаживляющее действие, характерное для красного света. Зеленый свет оказывает фотохимическое действие на цитохромы, стимулируя тканевое дыхание, что важно при астматических состояниях, пневмонии, ишеми-

ческой болезни сердца. Кроме этого, свет воздействует на нервные рецепторы, вызывая обезболивающий эффект. Зеленый свет способен, проникая через кожные покровы, разрушать билирубин в крови [28], облегчая состояние больных гепатитом.

Синий свет обладает наибольшей энергией квантов. Он поглощается на глубинах менее 1 мм, оказывая прямое воздействие лишь на поверхностные ткани. Благодаря явлению фото-ЭДС [29], он способен влиять на мембранные потенциалы, стимулируя нервные рецепторы и оказывая общее тонизирующее воздействие. Синий свет, как и зеленый, способен разрушать молекулы билирубина и применяется в лечении гепатитов. Известно также его ранозаживляющее действие [29]. Особенно сильное влияние оказывает синий свет ($\lambda=460$ нм) на подавление секреции мелатонина из шишковидной железы у человека при воздействии на глаза [26]. Последние исследования показывают, что воздействие видимого яркого света может защитить мышцей от инфаркта миокарда [30]. Совокупность данных доклинических исследований также предполагает, что низкие дозы синего света способны оказывать фотобиомодулирующее действие в живом организме, хотя более высокие дозы приводят к неблагоприятным исходам [31].

Важнейшей характеристикой эффективности взаимодействия светового излучения с исследуемым биологическим объектом является поглощение света, которое зависит от свойств биологических тканей. Так, в диапазоне длин волн 600–1400 нм кожа поглощает 25–40% излучения, мышцы и кости — 30–80%, а паренхиматозные органы (печень, почки, поджелудочная железа, селезенка, сердце) могут поглощать до 100% излучения [26].

Сложную физиологическую реакцию у человека вызывает ультрафиолетовое (УФ) излучение [32]. Данные доклинических испытаний на животных продемонстрировали благотворное влияние УФ на профилактику ожирения, метаболического синдрома и атеросклероза, а также на модель рассеянного склероза [32–34]. Эти многогранные физиологические эффекты УФ-излучения могут быть связаны с разнообразными механизмами действия, включая фотораспад эндогенно продуцируемого оксида азота, регуляцию циркадных ритмов [35]. Однако, исследуя клиническую доказательную базу, можно сказать, что не выявлено клинически значимых метаболических результатов [36]. Наиболее известное применение УФ-излучения в клинической медицине — это использование при лечении кожных заболеваний, в частности, псориаза, витилиго и атопического дерматита [37]. Кроме того, предварительные данные свидетельствуют о том, что, с одной стороны, УФ-излучение повышает уровень β -эндорфина в эпидермальных кератиноцитах кожи человека, а с другой стороны, ультрафиолетовое излучение А (УФ-А) сни-

жает системное кровяное давление, высвобождая оксид азота из внутриклеточных фотолabileльных производных оксида азота [38].

Дальнее инфракрасное излучение (ДИК) может быть еще одним источником света, влияющим на здоровье человека. Показано, что ДИК способно положительно влиять на некоторые показатели сердечно-сосудистой системы. Исследования на животных выявили благотворное воздействие ДИК на артериальное давление [39], функцию эндотелия [40], микроциркуляцию и образование новых кровеносных сосудов [41], сдерживание изменений, связанных со стрессом [42]. В нескольких предварительных исследованиях, посвященных воздействию ДИК, сообщалось об улучшении нарушенной функции эндотелия сосудов у пациентов с фактором риска коронарного атеросклероза [43]. Биологический механизм, лежащий в основе этих очевидных фактов, неясен. Возможно, что эффект воздействия связан с увеличением синтеза оксида азота [44, 45] и/или фермента гем-оксигеназы-1 [46]. Однако стоит отметить, что пусковым моментом биологического действия ДИК, по мнению авторов [39–46], является не фотобиологическая реакция, а локальный нагрев.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ КРАСНОГО И БЛИЖНЕГО ИНФРАКРАСНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ

Механизм действия света на клеточном уровне, поддерживающий его биологические эффекты, основан на фотобиологических реакциях. Фотобиологическая реакция включает поглощение определенной длины волны света молекулами фоторецепторов [47]. Имеются данные о том, что длины волн в спектральном диапазоне от красного до ближнего инфракрасного поглощаются цитохром-С-оксидазой [48].

В исследовании Кару и Колякова были проанализированы спектры действия монохроматического света от 580 до 860 нм [49]. Авторы отметили четыре активные спектральные области: две в красном диапазоне (пики от 613,5 до 623,5 нм и от 667,5 до 683,7 нм) и две в инфракрасном (пики от 750,7 до 772,3 нм и от 812,5 до 846,0 нм). Кроме того, они также наблюдали поглощение цитохром-С-оксидазой в этих четырех полосах. Исследователи пришли к выводу, что цитохром-С-оксидаза может поглощать свет в различных спектральных диапазонах (красный и ближний инфракрасный), вероятно, в бинуклеарных центрах CuA и CuB (окисленные формы) [49].

Фотобиологические реакции можно разделить на первичные и вторичные. Первичные реакции происходят при взаимодействии фотонов с фоторецепторами и наблюдаются через несколько секунд или минут после облучения светом. Вторичные реак-

ции — это эффекты, возникающие в ответ на первичные реакции через несколько часов или даже дней после процедуры облучения.

Первичные реакции воздействия света на фоторецепторы четко не установлены, но есть некоторые гипотезы. После поглощения света цитохром-С-оксидаза переходит в электронно-возбужденное состояние, изменяя свой окислительно-восстановительный статус, и вызывает ускорение переноса электронов в дыхательной цепи [50]. Другая гипотеза состоит в том, что часть энергии электронно-возбужденного состояния преобразуется в тепло, вызывая локальный нагрев в фоторецепторах [51]. Высказано предположение о том, что в дыхательной цепи после светового облучения можно ожидать увеличения супероксидного аниона [52], а порфирины и флавопротеины, поглощая фотоны, генерируют активные формы синглетного кислорода [53]. Также было высказано предположение о том, что свет может ингибировать цитохром-С-оксидазу через оксид азота и тем самым увеличить скорость дыхания [53].

Механизм вторичных фотобиологических реакций определяется трансдукцией (переносом энергии из одной системы в другую) и усилением фотосигнала, приводящим к фотоответу. Это означает, что эффекты, полученные в результате первичных реакций, усиливаются и передаются другим частям клетки, что приводит к таким физиологическим эффектам, как изменение проницаемости клеточных мембран с изменением уровня внутриклеточного кальция, увеличение клеточного метаболизма, синтез ДНК и РНК, пролиферации фибробластов, активации Т-лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток, а также к увеличению синтеза эндорфинов и снижению брадикинина [47, 48].

Вторичные реакции при воздействии света на биологический объект отвечают за связь между ответом фоторецепторов, расположенных внутри митохондрий, и эффектами, возникающими в ядре и других компонентах клетки. Данный процесс позволяет использовать малые дозы светового излучения для получения клинически значимых эффектов [47].

Таким образом, поглощение света в зависимости от длины волны вызывает первичные реакции в митохондриях. За ними следует каскад вторичных реакций (фотосигнальная трансдукция и амплификация), которые происходят в цитоплазме, мембране и ядре [53].

Считается, что красный свет поглощается цитохром-С-оксидазой внутри митохондрий, а ИК-излучение — специфическими белками клеточной мембраны, непосредственно влияющими на ее проницаемость. Таким образом, оба пути приводят к одному и тому же фотобиологическому конечному ответу [54].

Большое количество доклинических исследований показало, что облучение клеток или органов красным и ближним инфракрасным излучениями приводит

к благоприятным метаболическим и противовоспалительным эффектам [55–57]. Например, облучение стареющих плодовых мух красным светом полностью обратило вспять возрастное снижение памяти и функции сетчатки, а также увеличило их подвижность, одновременно повышая уровень АТФ во всем организме и снижая количество активных форм кислорода (АФК) [58]. Механизмы этих эффектов недостаточно хорошо изучены, хотя предварительные данные свидетельствуют о возможной роли митохондриальной цитохром-С-оксидазы и фототабильных источников оксида азота [59]. Существование митохондриального механизма подтверждается исследованиями, сообщаящими об индуцированных фотобиомодуляцией изменениях уровня АТФ, мембранного потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$), активности цитохром-С-оксидазы, потреблении кислорода, а также защиты митохондрий от таких токсинов, как цианид калия и тетродотоксин [60, 61].

ФБМ может индуцировать фотобиостимулирующий каскад, способствующий клеточному метаболизму и восстановлению тканей, вызывая противовоспалительный эффект при многих заболеваниях. Низкоинтенсивная лазерная терапия, включая светоизлучающие диоды (светодиоды), все чаще используется со значительным снижением SS-10 и без каких-либо побочных эффектов при многих заболеваниях кожи, таких как диабетические язвы ног, акне и очаговая алопеция [62], дерматозы лица, а также для омоложения кожи [63]. Показана эффективность ФБМТ светодиодами при сердечно-сосудистых заболеваниях, при лечении хронической боли в спине, хронической миофасциальной боли в шейке матки [64, 65].

Эффективность ФБМТ может быть объяснена способностью замедлять неврологическую передачу в периферических нервах [66].

Исходя из того, что большинство современных исследователей ключевую роль в изменении физиологического состояния облученных красным светом объектов отводят митохондриям, которые могут быть первичными неспецифичными фотоакцепторами, предпочтительно более подробно рассмотреть сложившиеся на сегодняшний день представления о механизмах, запускаемых красным светом непосредственно в этих органеллах.

ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФБМТ НА МИТОХОНДРИИ

Митохондрии играют ключевую роль в поддержании клеточного гомеостаза во время стрессовых реакций, а митохондриальная дисфункция способствует канцерогенезу, старению и неврологическому заболеванию.

Митохондрии ответственны за регуляцию гомеостаза кальция внутри клетки. Обычно концентрация внеклеточного кальция больше, чем вну-

триклеточного, а большинство внутриклеточного кальция хранится в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуле. Повышение уровня внутриклеточного кальция приводит к набуханию митохондрий и, если оно велико, то к их разрыву. Общеизвестно, что митохондрии являются ключевой мишенью для красного и инфракрасного света в клетках, а цитохром-С-оксидаза (конечный элемент митохондриальной дыхательной цепи) является ответственной молекулой. Считается, что фотоакцептором выступает металл с переменной валентностью Cu — ключевой компонент цитохром-С-оксидазы [67–71]. Одна и та же молекула фотоакцептора для различных клеточных реакций может отчасти объяснить универсальность низкоинтенсивных лазерных эффектов. Возбуждение молекулы фотоакцептора приводит в движение клеточный метаболизм посредством каскадов реакций, называемых клеточной сигнализацией [68, 69] или ретроградной митохондриальной сигнализацией [72]. По крайней мере, две реакции являются отправными точками для мониторинга клеточно-сигнальных ответов после воздействия света на молекулу цитохром-С-оксидазы. Одной из них будет диссоциация NO из каталитического центра оксидазы цитохрома C [73]. Спектроскопические исследования облученного клеточного монослоя показывают, что два канала переноса заряда, предположительно CuA_{red} и CuB_{oxid} , а также два реакционных канала, предположительно связанных с d-d переходом в хромофорах CuB_{red} и CuA_{oxid} , реорганизуются в зависимости от присутствия или отсутствия NO [74]. Высказано предположение, что диссоциация NO (физиологический регулятор активности цитохром-С-оксидазы) перестраивает нисходящие сигнальные эффекты [75].

Другой сигнальный путь, начинающийся от митохондрий, связан с АТФ. Экстрасинтез АТФ в изолированных митохондриях и интактных клетках различных типов при облучении светом различной длины волны хорошо известен [68]. АТФ является универсальным внутриклеточным источником энергии живых клеток, который управляет всеми биологическими реакциями. Известно, что даже небольшие изменения уровня АТФ могут существенно повлиять на клеточный метаболизм.

В связи с универсальностью эффектов ФБМТ необходимо обратить внимание на сравнительно новый аспект молекулы АТФ. Установлено, что АТФ является не только источником энергии внутри клеток, но и важнейшей сигнальной молекулой, которая позволяет клеткам и тканям всего организма взаимодействовать друг с другом. Известно, что нейроны выделяют АТФ в мышечную ткань, кишечник и мочевой пузырь в качестве молекулы-мессенджера. Были найдены и идентифицированы специфические

рецепторы для АТФ, как сигнальной молекулы, и для его конечного продукта распада — аденозина [76]. J.J. Anders et al. [77] в своих исследованиях продемонстрировал, что рецепторы P2Y₂ и P2Y₁₁ экспрессируются в облученных при $\lambda = 810$ нм нормальных нейронных клетках-предшественниках человека *in vitro*. Оказалось, что облучение может быть использовано в качестве замены факторов роста. Исследование множественной роли АТФ в клеточном метаболизме позволяет лучше понять механизмы воздействия ФБМТ.

Сравнение этих данных с данными о разностороннем клиническом использовании ФБМТ дает основание для более широкого применения данного метода в медицинской практике [48]. ФБМТ успешно используется при лечении хронических и невропатических болей [78]. Лазерная акупунктура, являющаяся хорошо известной моделью [47, 72], приводит к высвобождению большого количества АТФ из кератиноцитов, фибробластов и других клеток кожи.

Зарегистрирован эффект ФБМТ, при котором происходит гибель раковых клеток [79]. Сигнализация АТФ частично способствует апоптозу опухолевой клетки и отчасти — дифференцировке клеток, что замедляет пролиферацию опухолевых клеток [48, 79]. Это дает основание надеяться, что новые данные о множественных функциях АТФ помогут использовать метод ФБМТ в медицинской практике.

В работах S. Wu et al. [80] показано, что низкоинтенсивное красное (633 нм) лазерное излучение запускает апоптоз клеток через митохондриальный сигнальный путь (митохондрия/каспаза-3).

В ряде работ приведены данные исследований, где изучалось влияние красного лазерного излучения на поведение гепатоцитов [78, 81]. Выявлено, что облучение красным (632,8 нм) лазером изменяет концентрацию свободного кальция в цитозоле и приводит к изменению мембранного потенциала митохондрий [81]. Кроме того, показано, что красный лазерный свет может инициировать апоптоз через индукцию перехода митохондриальной проницаемости, опосредованного активными формами кислорода [80]. Индуцированное красным светом повреждение в основном вызвано выработкой АФК в митохондриях [80, 82]. Интересно, что повреждение митохондрий вовлечено как в некротическую, так и в апоптотическую гибель клеток [83, 84]. Кроме того, в настоящее время установлено, что существует значительная молекулярная перекрестная помеха между путями апоптоза и некроза, а митохондрии играют решающую роль в этой перекрестной помехе [85]. Известно, что образование специфических активных форм кислорода может приводить к различным молекулярным механизмам клеточной гибели (некрозу и апоптозу), и АФК способны диктовать различные клеточные последствия в зависимости от их общей концен-

трации на стационарных уровнях и места их генерации [86]. Более того, недавнее исследование показало, что окислители и их мишени могут быть пространственно ограничены внутри клетки [87].

В работе A. Lynnyk et al. [81] приведены данные по исследованию специально разработанного лазерного потенциала для дистанционного управления активностью митохондрий и запуска различных сигнальных каскадов с использованием одной и той же длины волны лазера.

Исследование влияния различных доз лазерного излучения на субклеточную локализацию АФК показало, что ядерное накопление супероксидного аниона, вызванное низкой дозой излучения, было значительно выше по сравнению с высокой дозой лазерного облучения, а обработка пиоцианином приводила к наибольшему накоплению супероксида в ядре [81], который отвечает за двухцепочечные разрывы ДНК [88]. Литературные данные свидетельствуют о том, что двухцепочечные разрывы ДНК приводят к апоптозу, в то время как повреждение основания ДНК индуцирует некроз [89]. Становится понятным, почему низкая доза лазера вызывает апоптоз, а высокая — некроз.

Научный интерес представляет возможность применения ФБМТ для модуляции патофизиологических состояний мышечной ткани, в частности, для терапии миофасциальных болей, в связи с чем отдельно можно рассмотреть вопрос о применении ФБМТ при лечении мышечных травм.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ФБМТ НА МЫШЕЧНЫЕ ТРАВМЫ

Травма мышц, наиболее распространенная среди спортсменов и любителей спорта, снижает их работоспособность [90]. После травмы происходит выработка АФК, которые могут повредить здоровые мышечные волокна (вторичное повреждение) и задержать процесс восстановления. ФБМТ, применяемая до или после травмы, продемонстрировала положительные и защитные эффекты на восстановление мышц, но комбинация обеих до сих пор не ясна.

После травмы начинается процесс восстановления мышц, который делится на взаимозависимые фазы: дегенерация и воспаление, регенерация, фиброз/образование рубцов и ремоделирование. В острой фазе происходит высвобождение АФК, являющихся продуктами митохондриального окислительного метаболизма воспалительных клеток, эндотелиальных клеток и мышечных клеток [91]. Продукция АФК на адекватном уровне в сочетании с факторами роста и цитокинами важна для процесса восстановления мышц за счет перенаправления миогенных клеток-предшественников (сателлитов) в места повреждения. Однако высокие уровни АФК в течение длительного периода времени в поврежденной области могут вызывать окислительный стресс, непосредственно

достигая жизненно важных компонентов клеток, таких как липиды, белки и ДНК, в дополнение к негативному вмешательству в дифференцировку мышечных клеток [92]. Уровни АФК в процессе восстановления мышц зависят от активности таких клеточных антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза (GPx) [91]. Эти ферменты обеспечивают состояние баланса между уровнями АФК, вырабатываемыми в процессе метаболизма и элиминируемыми антиоксидантной системой, называемое клеточным окислительно-восстановительным состоянием [93]. Дисбаланс окислительно-восстановительного состояния в пользу АФК, называемый окислительным стрессом, определяется повышением окисления белков и перекисного окисления липидов [94].

Фотобиомодуляция использует монохроматический свет в оптической области красного и инфракрасного диапазонов для лечения различных тканей стимулирующим и нетепловым воздействием [95]. Лечение основано на способности света изменять клеточный метаболизм, в частности, в результате поглощения митохондриями и цитохром-С-оксидазой [96]. ФБМТ, применяемая до или после травмы, продемонстрировала положительные и защитные эффекты на восстановление мышц, включая модуляцию воспалительного процесса, ангиогенез, ремоделирование коллагена, а также формирование мышечных волокон [97]. Однако эффект от сочетания данных процедур до настоящего времени не изучен.

АФК участвуют в каскаде событий регенерации мышц, но повышенный уровень АФК в течение длительного времени может привести к окислительному повреждению, а также к усилению воспаления и, следовательно, повлиять на дифференцировку мышечных клеток [92]. Таким образом, исследователи искали терапевтические стратегии, чтобы свести к минимуму образование АФК для обеспечения адекватного восстановления мышц. ФБМТ продемонстрировала защитное действие на мышечную ткань, поскольку она модулирует митохондриальную активность для синтеза аденозинтрифосфата и АФК [98]. Воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением положительно влияет на окислительный стресс, хотя более выраженные эффекты были в группах после терапевтического воздействия инфракрасным излучением [53, 93].

Известно, что перекисное окисление липидов — это процесс, который может быть инициирован АФК и способен блокировать пролиферацию клеток, а также индуцировать апоптоз и некроз, тем самым увеличивая повреждение тканей. Имеются данные о том, что увеличение АФК связано с усилением повреждения мышц и образованием фиброза в скелетных мышцах [92]. Исследования с использованием ФБМТ до травмы и/или после нее [98] показали снижение повреждения мышц и образования коллагена в процессе восстановления. В работах S.S. Santos

[99] и S.M. Sunemi [100] показаны результаты воздействия полупроводникового лазера (830 нм) на икроножные мышцы крыс в процессе восстановления после эксцентрической нагрузки. Выявлено, что действие лазерного излучения не изменяет активности каталазы, снижает активность СОД [99] и приводит к увеличению малонового диальдегида в течение последующих двух дней [100]. Кроме того, перекисное окисление липидов ингибируется антиоксидантными ферментами, такими как СОД, каталаза и GPx, поскольку эти ферменты снижают уровень АФК [94]. Анализ антиоксидантных ферментов [94] показал, что инфракрасный лазер до травмы может привести к снижению активности каталазы через семь дней. Использование инфракрасного лазера в до- и посттравматический период оказывало более благоприятное модулирующее действие на уровень каталазы, так как индуцировало повышение ее активности через три дня и стимулировало восходящую регуляцию активности глутатионпероксидазы и СОД через семь дней по сравнению с группой травмы.

Другие исследования с использованием красного и инфракрасного лазеров после травмы продемонстрировали положительные эффекты во время восстановления мышц, но ничего не было описано относительно окислительного стресса. Как красный, так и инфракрасный лазеры положительно влияют на модуляцию воспалительного процесса, индуцируя снижение воспалительных цитокинов и мионекроза [98].

Кроме того, индукция ремоделирования внеклеточного матрикса приводит к увеличению образования коллагенов I, III и IV типов (красный лазер) [98], а также к улучшению их распределения и организации (инфракрасный лазер). Инфракрасная лазерная терапия вызывает стимуляцию мышечных волокон и модуляцию миогенных регуляторных факторов [100].

Приведенные исследования демонстрируют важность воздействия ФБМТ на процесс восстановления мышц независимо от используемой длины волны. Изучение механизма воздействия ФБМТ необходимо для объяснения процессов, происходящих в облученной мышечной ткани, когда она здорова, а также влияние ФБМ на процесс восстановления мышц после острой травмы. Это особенно важно для установления терапевтических стратегий у пациентов с неизбежным риском мышечных травм.

Таким образом, ФБМТ в области красного и инфракрасного диапазонов оказалась эффективной для положительной модуляции активности антиоксидантных ферментов и снижения маркеров стресса в процессе восстановления мышц независимо от времени воздействия. Однако эффекты воздействия ФБМТ инфракрасного диапазона более выражены в отношении модуляции антиоксидантных ферментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные исследования показывают, что ФБМТ, как лазерная, так и светодиодная, является эффективным терапевтическим методом. Биологические эффекты, стимулируемые этими терапевтическими средствами, сходны и связаны с существованием неспецифических акцепторов применяемого излучения, способных запускать каскад сигнальных реакций, которые приводят к усилению пролиферации фибробластов, стимуляции ангиогенеза, образованию грануляционной ткани и активации синтеза коллагена. Необходимо отметить, что биологические эффекты особенно зависят от таких параметров, как длина волны и интенсивность воздействия.

Таким образом, анализ современной научной литературы может приблизить нас к ответу на вопрос о механизмах действия ФБМТ на биологические объекты, определить наиболее эффективные методы облучения и направления их практического использования.

Финансирование исследования. Работа была выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации РК 208.094.01 121130100281–9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Anders J.J., Lanzafame R.J., Arany P.R. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg* 2015; 33(4): 183–184.
- Kunimatsu R., Gunji H., Tsuka Y., Yoshimi Y., Awada T., Sumi K., Nakajima K., Kimura A., Hiraki T., Abe T., Naoto H., Yanoshita M., Tanimoto K. Effects of high-frequency near-infrared diode laser irradiation on the proliferation and migration of mouse calvarial osteoblasts. *Lasers Med Sci* 2018; 33(5): 959–966.
- Gál P., Stausholm M.B., Kováč I., Dosedla E., Luczy J., Sabol F., Bjordal J.M. Should open excisions and sutured incisions be treated differently? A review and meta-analysis of animal wound models following low-level laser therapy. *Lasers Med Sci* 2018; 33(6): 1351–1362.
- Banerjee K., Madhyastha R., Nakajima Y., Maruyama M., Madhyastha H. Nanoceutical adjuvants as wound healing material: precepts and prospects. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9): 4748.
- da Silva Melo M., Alves L.P., Fernandes A.B., Carvalho H.C., de Lima C.J., Munin E., Gomes M.F., Salgado M.A.C., Zângaro R.A. LED phototherapy in full-thickness burns induced by CO₂ laser in rats skin. *Lasers Med Sci* 2018; 33(7): 1537–1547.
- Yang D., Yi W., Wang E., Wang M. Effects of light-emitting diode irradiation on the osteogenesis of human umbilical cord mesenchymal stem cells in vitro. *Sci Rep* 2016; 6: 37370.
- Kim J.E., Woo Y.J., Sohn K.M., Jeong K.H., Kang H. Wnt/ β -catenin and ERK pathway activation: a possible mechanism of photobiomodulation therapy with light-emitting diodes that regulate the proliferation of human outer root sheath cells. *Lasers Surg Med* 2017; 49(10): 940–947.
- Khan I., Tang E., Arany P. Molecular pathway of near-infrared laser phototoxicity involves ATF-4 orchestrated ER stress. *Sci Rep* 2015; 5: 10581.
- Kuffler D.P. Photobiomodulation in promoting wound healing: a review. *Regen Med* 2016; 11(1): 107–122.
- Franck P., Henderson P.W., Rothaus K.O. Basics of lasers: history, physics, and clinical applications. *Clin Plast Surg* 2016; 43(3): 505–513.
- Attia A.B.E., Balasundaram G., Moothanchery M., Dinish U.S., Bi R., Ntziachristos V., Olivo M. A review of clinical photoacoustic imaging: current and future trends. *Photoacoustics* 2019; 16: 100144.
- Handayani S., Purwanto B., Saputra K., Tamtomo D.G. Laser-puncture increases serum concentration of insulin-like growth factor-1 in adolescent rats. *Med Acupunct* 2018; 30(6): 319–325.
- Heiskanen V., Piffner M., Partonen T. Sunlight and health: shifting the focus from vitamin D3 to photobiomodulation by red and near-infrared light. *Ageing Res Rev* 2020; 61: 101089.
- Huang Z., Ma J., Chen J., Shen B., Pei F., Kraus V.B. The effectiveness of low-level laser therapy for nonspecific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 360.
- Glazov G., Yelland M., Emery J. Low-level laser therapy for chronic non-specific low back pain: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupunct Med* 2016; 34(5): 328–341.
- Sommer A.P. Mitochondrial cytochrome c oxidase is not the primary acceptor for near infrared light — it is mitochondrial bound water: the principles of low-level light therapy. *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl 1): 13–20.
- Moskvin S.V. Only lasers can be used for low level laser therapy. *Biomedicine (Taipei)* 2017; 7(4): 22.
- Celik B., Paker N., Celik E.C., Bugdayci D.S., Ones K., Ince N. The effects of orthotic intervention on nerve conduction and functional outcome in carpal tunnel syndrome: a prospective follow-up study. *J Hand Ther* 2015; 28(1): 34–37.
- Heiskanen V., Hamblin M.R. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? *Photochem Photobiol Sci* 2018; 17(8): 1003–1017.
- Karu T.I. *Photobiology of low-power laser therapy*. London: Routledge; 2020; 204 p.
- Moon S., Bae J.Y., Son H.K., Lee D.Y., Park G., You H., Ko H., Kim Y.C., Kim J. RUNX3 confers sensitivity to pheophorbide a-photodynamic therapy in human oral squamous cell carcinoma cell lines. *Lasers Med Sci* 2015; 30(2): 499–507.
- Prajna N.V., Krishnan T., Mascarenhas J., Rajaraman R., Prajna L., Srinivasan M., Raghavan A., Oldenburg C.E., Ray K.J., Zegans M.E., McLeod S.D., Porco T.C., Acharya N.R., Lietman T.M.; Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(4): 422–429.
- Kumar S., Guru S.K., Pathania A.S., Manda S., Kumar A., Bharate S.B., Vishwakarma R.A., Malik F., Bhushan S. Fscaplysin induces caspase mediated crosstalk between apoptosis and autophagy through the inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling cascade in human leukemia HL-60 cells. *Cell Biochem* 2015; 116(6): 985–997.
- de Andrade A.L.M., Luna G.F., Brassolatti P., Leite M.N., Parisi J.R., de Oliveira Leal A.M., Frade M.A.C., de Freitas Anibal F., Parizotto N.A. Photobiomodulation effect on the prolifer-

ation of adipose tissue mesenchymal stem cells. *Lasers Med Sci* 2019; 34(4): 677–683.

25. Flores Luna G.L., de Andrade A.L.M., Brassolatti P., Bossini P.S., Anibal F.F., Parizotto N.A., Leal A.M.O. Biphasic dose/response of photobiomodulation therapy on culture of human fibroblasts. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2020; 38(7): 413–418.

26. de Lima F.J., de Oliveira Neto O.B., Barbosa F.T., do Nascimento Galvão A.M., Ramos F.W., de Lima C.C., de Sousa Rodrigues C.F. Is there a protocol in experimental skin wounds in rats using low-level diode laser therapy (LLDLT) combining or not red and infrared wavelengths? Systematic review. *Lasers Med Sci* 2016; 31(4): 779–787.

27. Tsai S.R., Hamblin M.R. Biological effects and medical applications of infrared radiation. *J Photochem Photobiol B* 2017; 170: 197–207.

28. Tsibadze A., Chikvaidze E., Katsitadze A., Kvachadze I., Tskhvediani N., Chikviladze A. Visible light and human skin (review). *Georgian Med News* 2015; 246: 46–53.

29. Vartanian G.V., Li B.Y., Chervenak A.P., Walch O.J., Pack W., Ala-Laurila P., Wong K.Y. Melatonin suppression by light in humans is more sensitive than previously reported. *J Biol Rhythms* 2015; 30: 351–354.

30. Oyama Y., Bartman C.M., Bonney S., Lee J.S., Walker L.A., Han J., Borchers C.H., Buttrick P.M., Aherne C.M., Clendenen N., Colgan S.P., Eckle T. Intense light-mediated circadian cardioprotection via transcriptional reprogramming of the endothelium. *Cell Rep* 2019; 28: 1471–1484e11.

31. Tani A., Chellini F., Giannelli M., Nosi D., Zecchi-Orlandini S., Sassoli C. Red (635 nm), near-infrared (808 nm) and violet-blue (405 nm) photobiomodulation potentiality on human osteoblasts and mesenchymal stromal cells: a morphological and molecular in vitro study. *Int J Mol Sci* 2018; 19(7): 1946.

32. Queiros C.S., Freitas J.P. Sun exposure: beyond the risks. *Dermatol Pract Concept* 2019; 9(4): 249–252.

33. Ferguson A.L., Kok L.F., Luong J.K., Van Den Bergh M., Bell-Anderson K.S., Fazakerley D.J., Byrne S.N. Exposure to solar ultraviolet radiation limits diet-induced weight gain, increases liver triglycerides and prevents the early signs of cardiovascular disease in mice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29(6): 633–638.

34. Irving A.A., Marling S.J., Seeman J., Plum L.A., DeLuca H.F. UV light suppression of EAE (a mouse model of multiple sclerosis) is independent of vitamin D and its receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116(45): 22552–22555.

35. Nikkila V., Miettinen M.E., Karisola P., Gronroos M., Ylianttila L., Alenius H., Snellman E., Partonen T. Ultraviolet B radiation modifies circadian time in epidermal skin and in subcutaneous adipose tissue. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2019; 35(3): 157–163.

36. Gorman S., de Courten B., Lucas R.M. Systematic review of the effects of ultraviolet radiation on markers of metabolic dysfunction. *Clin Biochem Rev* 2019; 40(3): 147–162.

37. Masson-Meyers D.S., Bumah V.V., Biener G., Raicu V., Enwemeka C.S. The relative antimicrobial effect of blue 405 nm LED and blue 405 nm laser on methicillin-resistant staphylococcus aureus in vitro. *Lasers Med Sci* 2015; 30(9): 2265–2271.

38. Biernacki M., Brzóśka M.M., Markowska A., Gałczyńska-Sidorczuk M., Cylwik B., Gęgotek A., Skrzydlewska E. Oxidative

stress and its consequences in the blood of rats irradiated with UV: protective effect of cannabidiol. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(6): 821–829.

39. Lin C.-T., Lin M.J., Chen Y.P., Lee K.-C., Huang K.-C., Chang S.F., Chen C.-N. Long-term antihypertensive effects of far-infrared ray irradiated from wooden board in spontaneously hypertensive rats. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16: 57.

40. Cheng C.-H., Chen T.-H., Wu M.-Y., Chou T.-C., Chen J. R., Wei M.-J., Lee S.-L., Hong L.-Y., Zheng C.-M., Chiu I.-J., Lin Y.-F., Hsu C.-M., Hsu Y.-H. Far-infrared protects vascular endothelial cells from advanced glycation end products-induced injury via PLZF-mediated autophagy in diabetic mice. *Scientific reports* 2017; 7: 40442.

41. Li C.-P., Chen C.-M., Chan C.-H., Li S.-Y., Tsai M.-T., Chen C.-F., Chen Y.-T., Chen T.-H., Chen F.-Y., Yang C.-H., Chou Y.-H., Wang T.-Y., Tan A.C., Lin C.-C. The effect of far-infrared therapy on the peritoneal membrane transport characteristics of uremic patients undergoing peritoneal dialysis: an open-prospective proof-of-concept study. *Membranes (Basel)* 2021; 11(9): 669.

42. Tran T.-H., Mai H.-N., Shin E.-J., Nam Y., Nguyen B.T., Lee Y.J., Jeong J.H., Tran H.-Y., Cho E.-H., Nah S.-Y., Lei X.G., Nabeshima T., Kim N.H., Kim H.C. Repeated exposure to far infrared ray attenuates acute restraint stress in mice via inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway by induction of glutathione peroxidase-1. *Neurochem Int* 2016; 94: 9–22.

43. Brunt V.E., Minson C.T. Heat therapy: mechanistic underpinnings and applications to cardiovascular health. *J Appl Physiol* (1985) 2021; 130(6): 1684–1704.

44. Tsai W.-C., Chiang W.-H., Wu C.-H., Li Y.-C., Campbell M., Huang P.-H., Lin M.-W., Lin C.-H., Cheng S.-M., Chang P.-C., Cheng C.-C. miR-548a-3p is a novel target of Far infrared radiation which predicts coronary artery disease endothelial colony forming cell responsiveness. *Sci Rep* 2020; 10(1): 6805.

45. Huang T., Afzal S., Yu C., Guo Y., Bian Z., Yang L., Millwood I.Y., Walters R.G., Chen Y., Chen N., Gao R., Chen J., Clarke R., Chen Z., Ellervik C., Nordestgaard B.G., Lv J., Li L.; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99, 012 Chinese and 106, 911 European adults. *BMC Med* 2019; 17(1): 160.

46. Jung J.Y., Byung H.H., Eun S.C., Seung N., Da Hye J., Yun Jung L., Dae Gill K., Ho Sub L., Song N.J. Involvement of heme oxygenase-1 induction in anti-vascular inflammation effects of *Xanthoceras sorbifolia* in human umbilical vein endothelial cells. *J Tradit Chin Med* 2018; 38(6): 803–814.

47. Sivasubramanian K., Periyasamy V., Pramanik M. Non-invasive sentinel lymph node mapping and needle guidance using clinical handheld photoacoustic imaging system in small animal. *J Biophotonics* 2018; 11(1): 28.

48. Hamblin M.R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys* 2017; 4(3): 337–361.

49. Karu T.I., Kolyakov S.F. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg* 2005; 23(4): 355–361.

50. Karu T.I. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol* 2008; 84(5): 1091–1099.

51. Karu T.I., Pyatibrat L.V., Kolyakov S.F., Afanasyeva N.I. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J Photochem Photobiol B* 2005; 81(2): 98–106.
52. Quirk B.J., Whelan H.T. Effect of red-to-near infrared light on the reaction of isolated cytochrome c oxidase with cytochrome C. *Photomed Laser Surg* 2016; 34(12): 631–637.
53. Karu T.I., Pyatibrat L.V., Afanasyeva N.I. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers Surg Med* 2005; 36(4): 307–314.
54. de Sousa R.G., Batista Kde N. Laser therapy in wound healing associated with diabetes mellitus — review. *An Bras Dermatol* 2016; 91(4): 489–493.
55. Yokomizo S., Katagiri W., Maki Y., Sano T., Inoue K., Fukushi M., Atochin D.N., Kushibiki T., Kawana A., Kimizuka Y., Kashiwagi S. Brief exposure of skin to near-infrared laser augments early vaccine responses. *Nanophotonics* 2021; 10(12): 3187–3197.
56. Zhang Y., Fang F., Tang J., Jia L., Feng Y., Xu P., Faramand A. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019; 366: 14673.
57. Zhang Z., Shen Q., Wu X., Zhang D., Xing D. Activation of PKA/SIRT1 signaling pathway by photobiomodulation therapy reduces A β levels in Alzheimer's disease models. *Aging cell* 2020; 19(1): 13054.
58. Weinrich T.W., Coyne A., Salt T.E., Hogg C., Jeffery G. Improving mitochondrial function significantly reduces metabolic, visual, motor and cognitive decline in aged *Drosophila melanogaster*. *Neurobiol Aging* 2017; 60: 34–43.
59. Serrage H., Heiskanen V., Palin W.M., Cooper P.R., Milward M.R., Hadis M., Hamblin M.R. Under the spotlight: mechanisms of photobiomodulation concentrating on blue and green light. *Photochem Photobiol Sci* 2019; 18(8): 1877–1909.
60. Hamblin M.R. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation. *Photochem Photobiol* 2018; 94(2): 199–212.
61. Zheng S., Yang J., Hu X., Li M., Wang Q., Dancer R.C.A., Parekh D., Gao-Smith F., Thickett D.R., Jin S. Vitamin D attenuates lung injury via stimulating epithelial repair, reducing epithelial cell apoptosis and inhibits TGF- β induced epithelial to mesenchymal transition. *Biochem Pharmacol* 2020; 177: 113955.
62. Li S., Wang C., Wang B., Liu L., Tang L., Liu D., Tang L., Liu D., Yang G., Zhang L. Efficacy of low-level light therapy for treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 215–224.
63. Grandinetti Vdos S., Miranda E.F., Johnson D.S., de Paiva P.R., Tomazoni S.S., Vanin A.A., Albuquerque-Pontes G.M., Frigo L., Marcos R.L., de Carvalho Pde T., Leal-Junior E.C. The thermal impact of phototherapy with concurrent super-pulsed lasers and red and infrared LEDs on human skin. *Lasers Med Sci* 2015; 30(5): 1575–1581.
64. Gagnon D., Gibson T.W., Singh A., zur Linden A.R., Kazienko J.E., LaMarre J. An in vitro method to test the safety and efficacy of low-level laser therapy (LLLT) in the healing of a canine skin model. *BMC Vet Res* 2016; 12: 73.
65. Mansouri V., Arjmand B., Rezaei Tavirani M., Razzaghi M., Rostami-Nejad M., Hamdiah M. Evaluation of efficacy of low-level laser therapy. *J Lasers Med Sci* 2020; 11(4): 369–380.
66. Lin Y.P., Su Y.-H., Chin S.-F., Chou Y.-C., Chia W.-T. Light-emitting diode photobiomodulation therapy for non-specific low back pain in working nurses: a single-center, double-blind, prospective, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(32): e21611.
67. Karu T. *Ten lectures on basic science of laser phototherapy*. Grangesberg: Prima Books AB; 2021; 400 p.
68. Haslerud S., Magnussen L.H., Joensen J., Lopes-Martins R.A., Bjordal J.M. The efficacy of low-level laser therapy for shoulder tendinopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Physiother Res Int* 2015; 20(2): 108–125.
69. Gonçalves de Faria C.M., Ciol H., Salvador Bagnato V., Pratavieira S. Effects of photobiomodulation on the redox state of healthy and cancer cells. *Biomed Opt Express* 2021; 12(7): 3902–3916.
70. Fekrazad R., Asefi S., Allahdadi M., Kalhori K.A. Effect of photobiomodulation on mesenchymal stem cells. *Photomed Laser Surg* 2016; 34(11): 533–542.
71. Lima P.L.V., Pereira C.V., Nissanka N., Arguello T., Gavini G., Maranduba C.M.D.C., Diaz F., Moraes C.T. Photobiomodulation enhancement of cell proliferation at 660 nm does not require cytochrome c oxidase. *J Photochem Photobiol B* 2019; 194: 71–75.
72. Leyane T.S., Jere S.W., Hourelid N.N. Cellular signalling and photobiomodulation in chronic wound repair. *Int J Mol Sci* 2021; 22(20): 11223.
73. Khorsandi K., Hosseinzadeh R., Abrahamse H., Fekrazad R. Biological responses of stem cells to photobiomodulation therapy. *Curr Stem Cell Res Ther* 2020; 15(5): 400–413.
74. Wang Y., Huang Y.-Y., Wang Y., Lyu P., Hamblin M.R. Photobiomodulation of human adipose-derived stem cells using 810nm and 980nm lasers operates via different mechanisms of action. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2017; 1861(2): 441–449.
75. Yan Y., Jia P., Bai Y., Fan T.-P., Zheng X., Cai Y. Production of rosmarinic acid with ATP and CoA double regenerating system. *Enzyme Microb Technol* 2017; 131: 109392.
76. Weyand C.M., Goronzy J.J. Aging of the immune system. Mechanisms and therapeutic targets. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(Suppl 5): S422–S428.
77. Anders J.J., Romanczyk T.B., Ilev I.K., Moges H., Longo L., Wu X., Waynant R.W. Light supports neurite outgrowth of human neural progenitor cells in vitro: the role of P2Y receptors. *IEEE J Sel Top Quantum Electron* 2008; 14(1): 118–125.
78. Kopsky D.J., Bhaskar A.K., Zonneveldt H.J., Keppel Heselink J.M. Topical looperamide for the treatment of localized neuropathic pain: a case report and literature review. *J Pain Res* 2019; 12: 1189–1192.
79. Zhang Q., Li L. Photodynamic combinational therapy in cancer treatment. *BUON* 2018; 23(3): 561–567.
80. Wu S., Zhu C., Tang D., Dou Q.P., Shen J., Chen X. The role of ferroptosis in lung cancer. *Biomark Res* 2021; 9(1): 82.
81. Lynnyk A., Lunova M., Jirsa M., Egorova D., Kulikov A., Kubinová S., Lunov O., Dejnek A. Manipulating the mitochondria activity in human hepatic cell line Huh7 by low-power laser irradiation. *Biomed Opt Express* 2018; 9(3): 1283–1300.
82. Lynnyk A., Smolková B., Uzhychak M., Egorova D., Kulikov A., Lunova M., Kubinová S., Dejnek A., Lunov O. Laser irradiation induces mitochondrial dysfunction in hepatic cells. In: *Conference on medical laser applications and laser-tissue interactions IX*. Munich; 2019; 1107911.

83. Su Z., Yang Z., Xu Y., Chen Y., Yu Q. MicroRNAs in apoptosis, autophagy and necroptosis. *Oncotarget* 2015; 6(11): 8474–8490.
84. Masomi-Bornwasser J., Kurz E., Frenz C., Schmitt J., Wesp D.M.A., König J., Lotz J., Ringel F., Kerz T., Krenzlín H., Keric N. The influence of oxidative stress on neurological outcomes in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Biomolecules* 2021; 11(11): 1615.
85. Vanden Berghe T., Kaiser W.J., Bertrand M.J.M., Vandena-beele P. Molecular crosstalk between apoptosis, necroptosis, and survival signaling. *Mol Cell Oncol* 2015; 2(4): e975093.
86. Calcinotto A., Kohli J., Zagato E., Pellegrini L., Demaria M., Altomonte A. Cellular senescence: aging, cancer, and injury. *Physiol Rev* 2019; 99(2): 1047–1078.
87. Skoko J.J., Attaran S., Neumann C.A. Signals getting crossed in the entanglement of redox and phosphorylation pathways: phosphorylation of peroxiredoxin proteins sparks cell signaling. *Antioxidants (Basel)* 2019; 8(2): 29, <https://doi.org/10.3390/antiox8020029>.
88. Roos W.P., Thomas A.D., Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(1): 20–33.
89. Humeau J., Bravo-San Pedro J.M., Vitale I., Nuñez L., Villalobos C., Kroemer G., Senovilla L. Calcium signaling and cell cycle: progression or death. *Cell Calcium* 2018; 70: 3–15.
90. Garg K., Corona B.T., Walters T.J. Therapeutic strategies for preventing skeletal muscle fibrosis after injury. *Front Pharmacol* 2015; 6: 87.
91. Takhtfooladi M.A., Takhtfooladi H.A., Khansari M. The effects of low-intensity laser therapy on hepatic ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Lasers Med Sci* 2014; 29(6): 1887–1893.
92. Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signaling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21(7): 363–383.
93. Kamal A.H., Komatsu S. Involvement of reactive oxygen species and mitochondrial proteins in biophoton emission in roots of soybean plants under flooding stress. *J Proteome Res* 2015; 14(5): 2219–2236.
94. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem* 2015; 97: 55–74.
95. Karu T.I. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life* 2010; 62(8): 607–610.
96. Lunova M., Smolková B., Uzhytchak M., Janousková K.Z., Jirsa M., Egorova D., Kulikov A., Kubinová S., Dejneka A., Lunov O. Light-induced modulation of the mitochondrial respiratory chain activity: possibilities and limitations. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77(14): 2815–2838.
97. Ribeiro B.G., Alves A.N., Santos L.A., Fernandes K.P.S., Cantero T.M., Gomes M.T., França C.M., de Fátima Teixeira da Silva D., Bussadori S.K., Mesquita-Ferrari R.A. The effect of low-level laser therapy (LLLT) applied prior to muscle injury. *Lasers Surg Med* 2015; 47(7): 571–578.
98. Leal-Junior E.C., Vanin A.A., Miranda E.F., de Carvalho Pde T., Dal Corso S., Bjordal J.M. Effect of phototherapy (low-level laser therapy and light-emitting diode therapy) on exercise performance and markers of exercise recovery: a systematic review with meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2015; 30(2): 925–939.
99. Dos Santos S.S., de Oliveira H.A., Antonio E.L., Teixeira I.L.A., Mansano B.S.D.M., Silva F.A., Camillo de Carvalho P.T., Tucci P.J.F., Serra A.J. Low-level laser therapy prevents muscle oxidative stress in rats subjected to high-intensity resistance exercise in a dose-dependent manner. *Lasers Med Sci* 2020; 35(8): 1689–1694.
100. Sunemi S.M., Teixeira I.L.A., Mansano B.S.D.M., de Oliveira H.A., Antonio E.L., de Souza Oliveira C., Leal-Junior E.C.P., Tucci P.J.F., Serra A.J. Post-resistance exercise photobiomodulation therapy has a more effective antioxidant effect than pre-application on muscle oxidative stress. *Photochem Photobiol Sci* 2021; 20(4): 585–595.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

С.Л. Малиновская, д.б.н., доцент, профессор кафедры медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

О.В. Другова, к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

В.В. Борзиков, м.н.с., отдела физико-химических исследований ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.П. Баврина, к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Малиновская Светлана Львовна,
e-mail: sl.malinovskaya@yandex.ru

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНОВ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ У ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИИ В КОМБУСТИОЛОГИИ

УДК 616–001.17:615.015.8

1.5.11 — микробиология; 3.2.2 — эпидемиология

Поступила 08.11.2021

И. Ю. Широкова, Н. В. Саперкин, Н. В. Абрамова, Н. А. Белянина, О. М. Чеканина, Л. А. Алебашина, О. В. Ковалишена

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

Цель исследования — оценка распространенности генов резистентности к антибиотикам среди актуальных возбудителей инфекции у ожоговых больных.

Материалы и методы. Проведено дескриптивное эпидемиологическое исследование с микробиологическим мониторингом на базе ожогового центра Университетской клиники. Исследовано 273 клинических изолята, выделенных в 2019–2020 гг. от 290 пациентов в возрасте от 1 до 88 лет (медиана 50 лет, МКИ 34–66 лет; доля мужчин 70,77±5,64%). Распространенность генов резистентности определяли методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени».

Результаты. Среди штаммов *Acinetobacter baumannii* наиболее широкой была распространенность ОХА-40-подобные карбапенемазы — 88,88% (95% ДИ 78,7–98,9). По сравнению с 2019 г. (25,88%, 95% ДИ 1,47–50,29) детекция данного гена в 2020 г. возросла в 3,4 раза ($p=0,001$). Отмечена меньшая распространенность ОХА-23-подобных карбапенемаз — 15,22% (95% ДИ 6,76–23,68). Ген VIM, изолированно и в сочетании с другими, встречался в 83,33% (95% ДИ 57,73–95,59). Распространенность генов группы VIM у *Pseudomonas aeruginosa* находилась на уровне 32,14% (95% ДИ 23,75–41,17), что аналогично 2019 г. — 37,5% (95% ДИ 16,28–64,13). У *Klebsiella pneumoniae* чаще всего обнаруживались гены двух видов: карбапенемазы группы ОХА-48-подобные — 71,43% (95% ДИ 53,47–84,76), а также СТХ-М — 57,14% (95% ДИ 39,52–73,24).

Заключение. Широкая распространенность антибиотикорезистентности у возбудителей инфекции в комбустиологии обусловлена у *A. baumannii* и *P. aeruginosa* генами VIM, GES, ОХА-23, 40; у штаммов *K. pneumoniae* — генами СТХ-М, ОХА-48, а также VIM, NDM и GES; у стафилококков — геном mec A, а у культур *Enterococcus faecium* — геном VAN A/B. За период 2019–2020 гг. отсутствовала динамика в частоте обнаружения генов металло- β -лактамаз, в то же время наблюдался рост выявления генов карбапенемаз СТХ-М и группы ОХА.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; гены антибиотикорезистентности; ожоговые пациенты; инфекция в комбустиологии.

THE PREVALENCE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES IN CAUSATIVE AGENTS OF INFECTIONS IN COMBUSTIOLOGY

I. Ju. Shirokova, N. V. Saperkin, N. V. Abramova, N. A. Beljanina, O. M. Chekanina, L. A. Alebashina, O. V. Kovalishena

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to assess the prevalence of antibiotic resistance genes among the current infectious agents in burn patients.

Materials and methods. A descriptive epidemiological study with microbiological monitoring was carried out at the Burn center of the University Clinic. We studied 273 clinical isolates obtained in 2019–2020 from 290 patients aged 1 to 88 y. o. (median 50 y. o., MCI 34–66 years; the proportion of men 70.77±5.64%). The prevalence of resistance genes was determined by PCR with hybridization-fluorescence detection of amplification products in "real time".

Results. Among the strains of *Acinetobacter baumannii*, the prevalence of OXA-40-like carbapenemase was the most widespread — 88.88% (95% CI 78.7–98.9). Compared to 2019 (25.88%, 95% CI 1.47–50.29), the detection of this gene in 2020 increased by 3.4 times ($p=0.001$). There was a lower prevalence of OXA-23-like carbapenemases — 15.22% (95% CI 6.76–23.68). The VIM gene, isolated and in combination with others, was found in 83.33% (95% CI 57.73–95.59). The prevalence of VIM genes in *Pseudomonas aeruginosa* was 32.14% (95% CI 23.75–41.17), which is 37.5% as in 2019 (95% CI 16.28–64.13). In *Klebsiella pneumoniae*, genes of two types were most often found: carbapenemases of the OXA-48-like group — 71.43% (95% CI 53.47–84.76), and CTX-M — 57.14% (95% CI 39.52–73.24).

Conclusion. The widespread prevalence of antibiotic resistance among infectious agents in combustiology is due to *A. baumannii* and *P. aeruginosa* genes VIM, GES, OXA-23, 40; in strains of *K. pneumoniae* — genes CTX-M, OXA-48, as well as VIM, NDM and GES, in staphylococci — *mec A* genome, and in *Enterococcus faecium* cultures — VAN A/B genome. For the period of 2019–2020 there was no dynamics in the frequency of detection of genes of metallo- β -lactamases, at the same time there was an increase in the detection of genes of CTX-M and OXA group carbapenemases.

Key words: antibiotic resistance; antibiotic resistance genes; burn patients; infection in combustiology.

ВВЕДЕНИЕ

Быстрое распространение генов резистентности среди популяций бактерий — актуальная проблема современной медицины, которая привлекает к себе пристальное внимание различных специалистов [1–5]. Среди бактерий, чья резистентность к антибиотикам представляет серьезную угрозу и для борьбы с которыми требуется разработка новых антимикробных препаратов, следует отметить штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам; микроорганизмы *Enterobacteriaceae spp.*, устойчивые к карбапенемам и вырабатывающие β -лактамазы расширенного спектра действия, метициллинрезистентные стафилококки [5, 6].

Особенно остро вопрос о распространенности антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов стоит в ожоговых отделениях, где риск инфицирования раневых поверхностей крайне высок [7–9]. Микробиологический мониторинг, включающий не только оценку распространения самих возбудителей инфекции, но и их генов антибиотикорезистентности, позволяет своевременно скорректировать терапевтическую тактику, предотвратить развитие критических состояний у ожоговых пациентов, а также предупредить возникновение вспышечной заболеваемости [1, 7–10].

Цель исследования — оценка распространенности генов резистентности к антибиотикам среди актуальных возбудителей инфекции у ожоговых больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено дескриптивное эпидемиологическое исследование с микробиологическим мониторингом на базе ожогового центра Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжского исследовательского медицинского университета» Минздрава России. Работа включала изучение этиологической структуры инфекций, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у ожоговых пациентов, фенотипическую оценку чувствительности к антибиотикам и определение распространенности генов антибиотикорезистентности у микроорганизмов, выделенных от пациентов с ожогами в 2019–2020 гг.

Ожоговый центр объединяет детское и взрослое отделения и реанимацию. Здесь оказывается помощь лицам с ожогами, включая термические ожоги нескольких областей тела 2–3-й степени (T29.2, T29.3) и площадью поражения 40% и выше. Исследовано 273 клинических изолята, полученных от 290 пациентов в возрасте от 1 до 88 лет (медиана 50 лет, МКИ 34–66 лет); доля мужчин 70,77±5,64%. Видовая идентификация микроорганизмов выполнялась на масс-спектрометре MALDI-TOF MS (Германия). Изу-

чение чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось на бактериологическом анализаторе Vitek 2 (Франция).

Распространенность генов резистентности определяли с применением наборов реагентов «Ампли-Сенс MDR MBL-FL; MDR Acinetobacter OXAFL» и «Литех» (Россия) для выделения генов резистентности методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. У *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. для β -лактамов антибиотиков определяли гены резистентности к пенициллинам (TEM-1,2; SHV-1,11), цефалоспорином (CTX-M, SHV-5,12; AmpC), карбапенемам (VIM, IMP, NDM, KPC, GES, OXA). У стафилококков детектировали ген *mecA*. Кроме того, при необходимости тестировали культуры на наличие генов резистентности к гликопептидам (VanA, VanB у энтерококков), макролидам (Mef, Erm у стрептококков), а также фторхинолонам (GyrA, ParC, QnrA у *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, стрептококков). Всего на наличие генов антибиотикорезистентности протестировано 158 культур: 44 культуры *P. aeruginosa*, 30 — *A. baumannii*, 35 — *K. pneumoniae*, 43 — *Staphylococcus* spp., 6 — *E. faecium*.

Чувствительность бактерий к антибиотикам определяли согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, версия-2021–01». Сводку и группировку данных по видовому составу выделенной микрофлоры и ее свойствам проводили с помощью компьютерной программы «Микроб-2».

Статистическая обработка данных выполнялась в среде R (Rstudio 1.1.463). Принадлежность выборок к нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, построения графика квантилей (QQ). Непрерывные данные описывали в виде среднего (стандартное отклонение) или медианы (межквартильный интервал). При нормальном распределении количественных данных использованы параметрические критерии анализа, такие как однофакторный дисперсионный анализ с проверкой равенства дисперсий выборок (критерий Левена) и последующим проведением апостериорного теста (поправка Бонферрони), непарный *t*-критерий Стьюдента. Качественные данные сравнивали с помощью критерия χ^2 . Процентные доли представлены в виде $P \pm \sigma_p$, где P — процентная доля, σ_p — стандартное отклонение процентной доли. Частоты сопровождали 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Расчет доверительных интервалов для частот (качественные данные) осуществлялся с помощью критериев Уилсона–Вальда с коррекцией по Агрести–Коулу и углового преобразования Фишера. Уровень статистической значимости различий при проверке гипотез выбран при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди возбудителей инфекции у пациентов отделения взрослой комбустиологии в 2020 г. наибольший удельный вес приходился на грамотрицательную микрофлору, с превалированием неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ) — 25,1%, в том числе *Acinetobacter* spp. — 16,3%. Доля *S. aureus* составила 7,7%. Отмечен возросший удельный вес коагулазоотрицательных стафилококков (CoNS): с 15% в 2019 г. до 18,4% в 2020 г.

В детском ожоговом отделении в этиологической структуре инфекций в 2020 г. доминировали стафилококки: доля CoNS составила 31,1%, *S. aureus* — 10,3%. Значительно уменьшилась доля *K. pneumoniae*: с 22% в 2019 г. до 2,6% в 2020 г. Однако количественные изменения не соотносились с изменениями резистентности к антимикробным препаратам.

Удельный вес резистентных к антибиотикам штаммов *Acinetobacter* spp. находился в широких пределах: от 1% к полимиксину Е до почти полной резистентности к фторхинолонам (ципрофлоксацину и левофлоксацину) (рис. 1). Резистентность к карбапенемам (дорипенему, меропенему, имипенему) была ниже.

В целом же, 51,2 $\pm$ 7,3% изученных штаммов *Acinetobacter* spp. продемонстрировали фенотипическую резистентность к 11 из 15 тестируемых антибиотиков.

Также обращают на себя внимание штаммы, оказавшиеся чувствительными при увеличенной экспозиции препаратов из нескольких классов: триметоприм, тигециклин, цефепим, карбапенемы, цефоперазон, амикацин и ампициллин.

Практически каждый исследуемый штамм *A. baumannii* имел в своем геноме ОХА-40-подобные карбапенемазы — 88,88% (95% ДИ 78,7–98,9) (рис. 2). По сравнению с данными 2019 г. (25,88% (95% ДИ 1,47–50,29)) детекция данного гена в 2020 г. возросла в 3,4 раза ($p=0,001$).

Меньший удельный вес приходился на гены ОХА-23-подобных карбапенемаз — 15,22% (95% ДИ 6,76–23,68). Ген VIM, изолированно и в сочетании с другими, встречался в 83,33% (95% ДИ 57,73–95,59).

Среди культур *P. aeruginosa* обнаружены (рис. 3) единичные резистентные штаммы к полимиксину Е, при этом доля резистентных вариантов к другим антибиотикам была значительно больше.

Резистентность к карбапенемам в среднем находилась на уровне 63,9 $\pm$ 27,7%.

За анализируемый период распространенность генов группы VIM у *P. aeruginosa* составляла 32,14% (95% ДИ 23,75–41,17), что примерно соответствовало показателю предыдущего года — 37,5% (95%

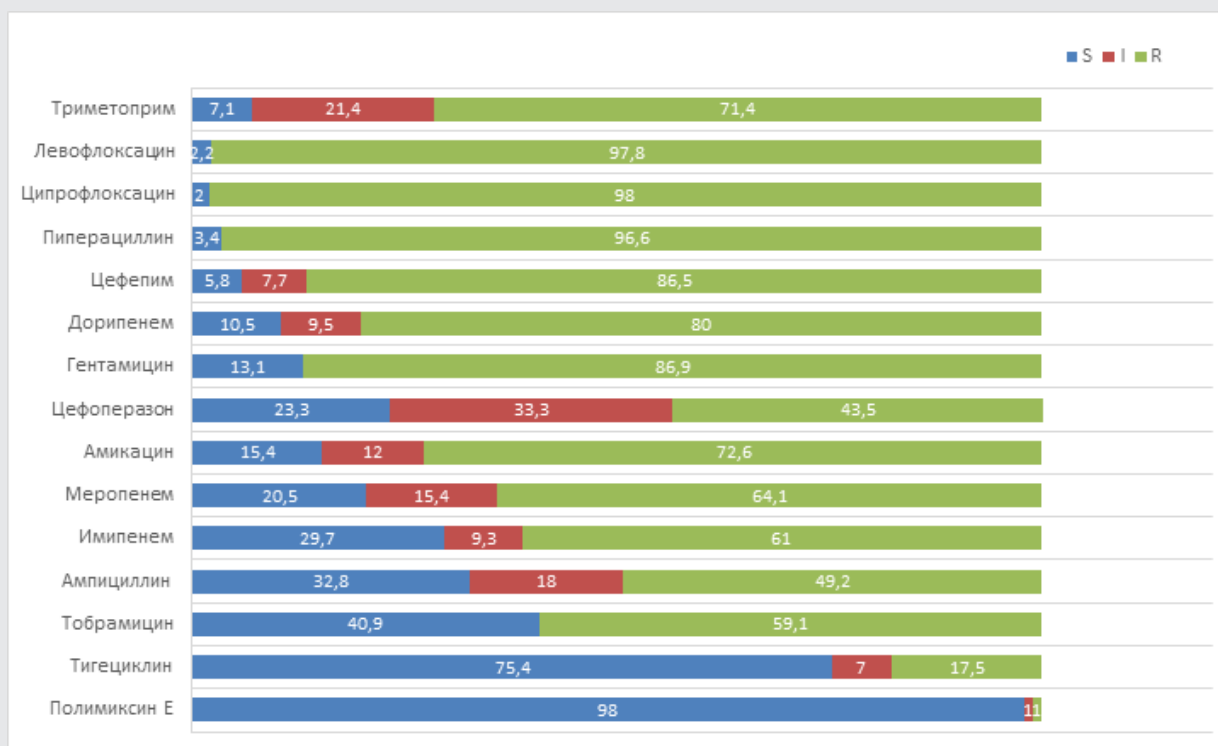


Рис. 1. Спектр антибиотикорезистентности штаммов *Acinetobacter spp.*, выделенных от ожоговых пациентов (%): S — чувствительный; I — промежуточно чувствительный; R — устойчивый

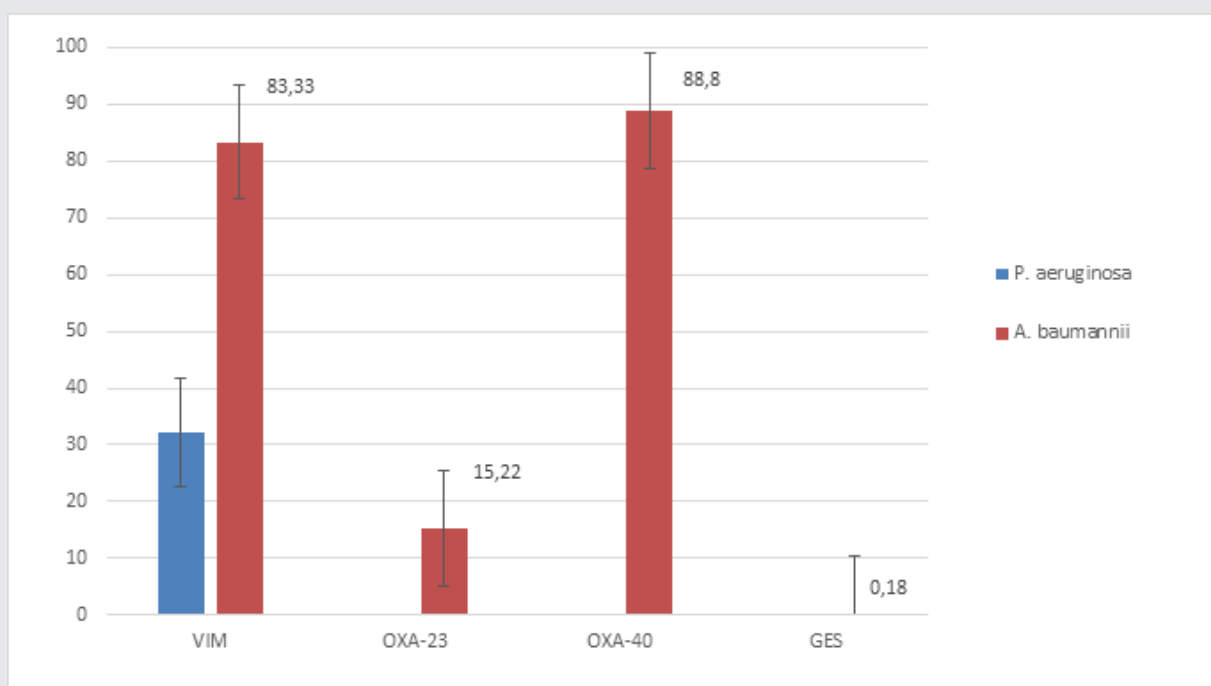


Рис. 2. Распространенность генов резистентности среди неферментирующих грамотрицательных бактерий, выделенных от ожоговых пациентов (на 100 исследованных штаммов)

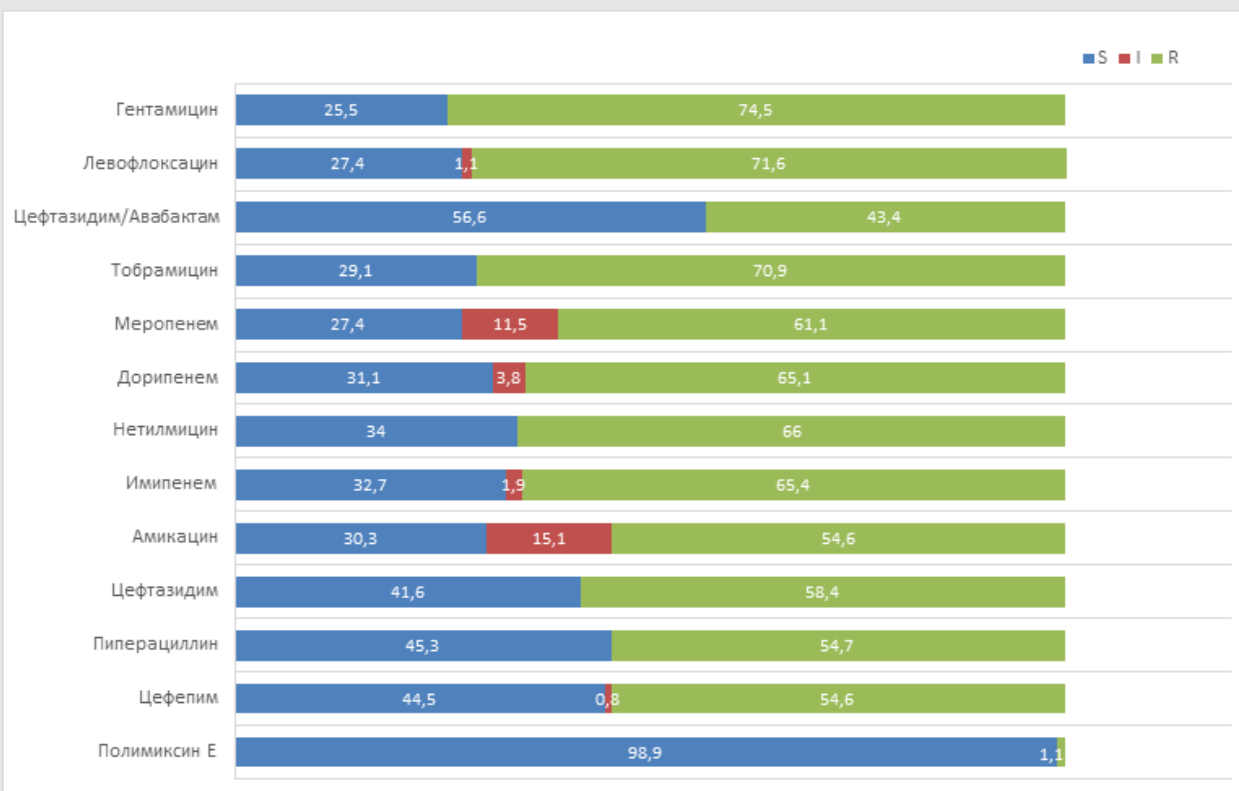


Рис. 3. Спектр антибиотикорезистентности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от ожоговых пациентов (%): S — чувствительный; I — промежуточно чувствительный; R — устойчивый

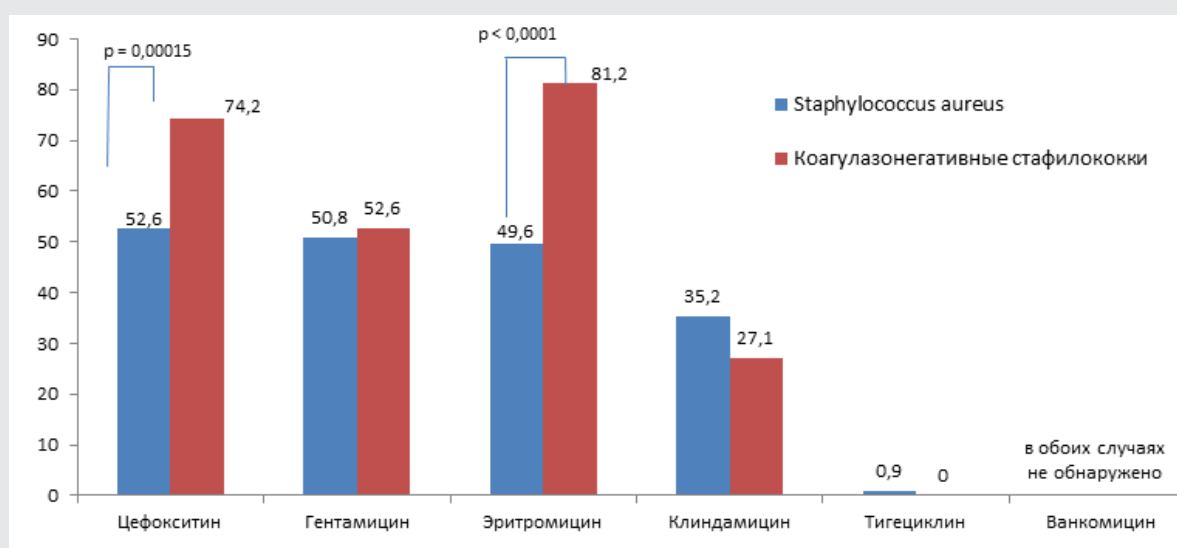


Рис. 4. Сравнительная характеристика распространенности резистентности к некоторым антибиотикам у стафилококков (на 100 исследованных культур)

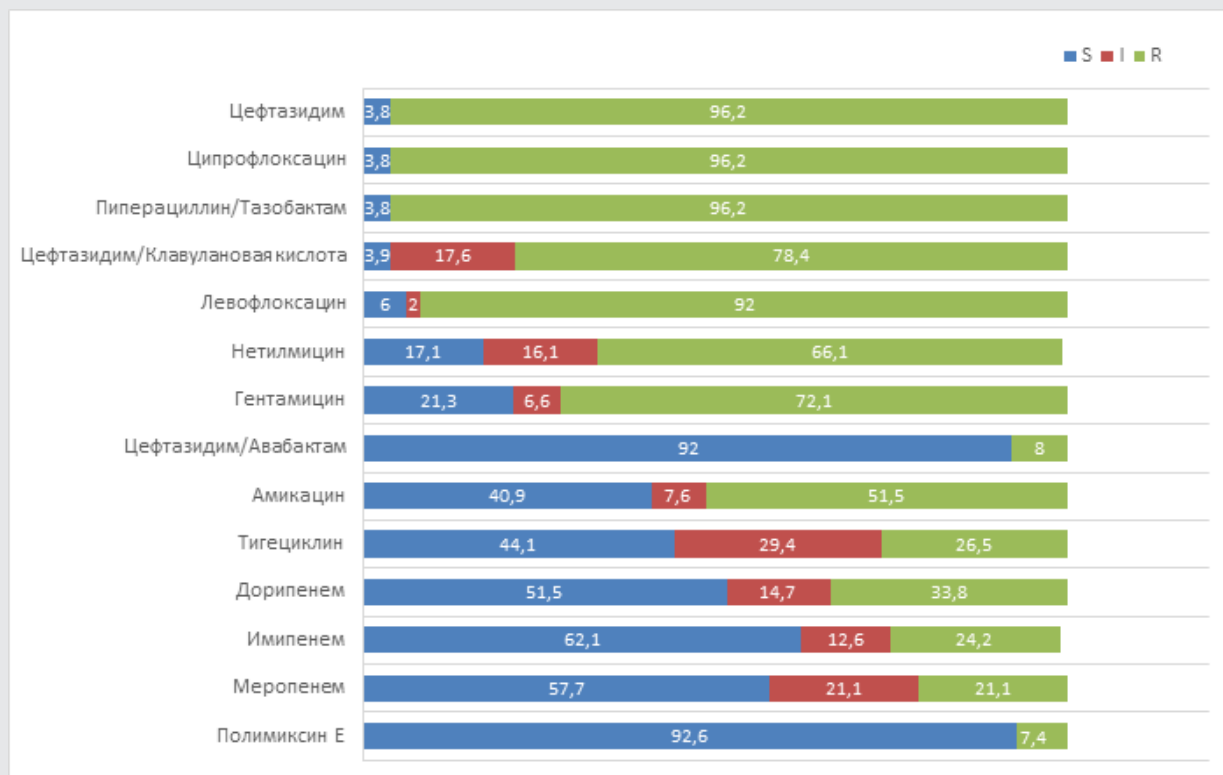


Рис. 5. Спектр антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у ожоговых больных (%): S — чувствительный; I — промежуточно чувствительный; R — устойчивый

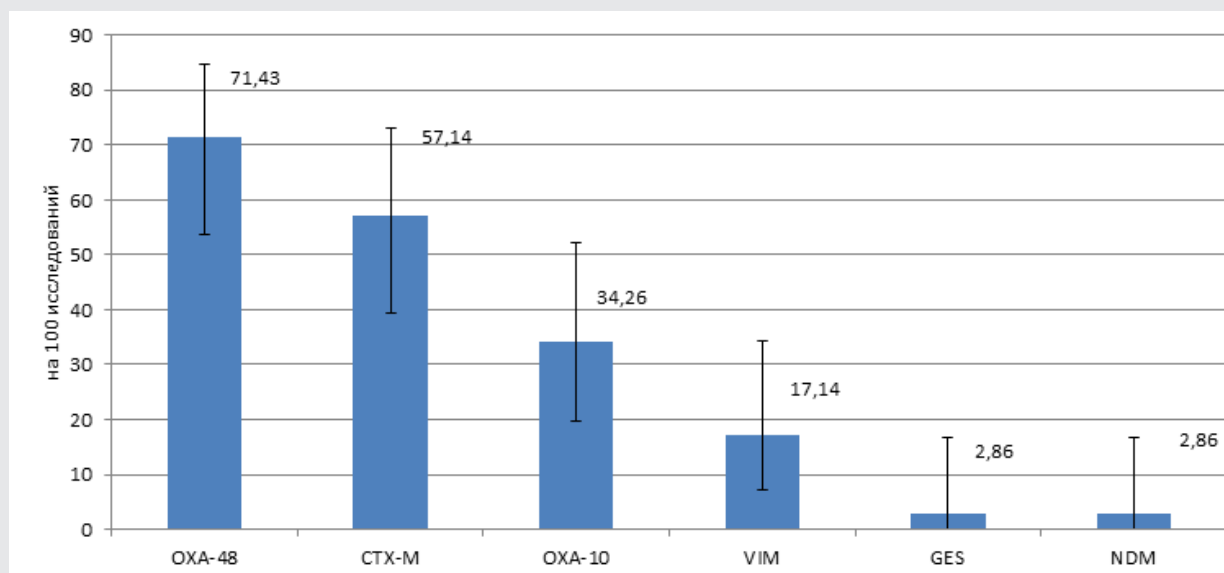


Рис. 6. Частота обнаружения приобретенных карбапенемаз у *K. pneumoniae*, выделенных от ожоговых пациентов (на 100 исследованных культур)

ДИ 16,28–64,13). Важно обратить внимание на наличие в 28,26% культур НГОБ комбинации двух генов (VIM, OXA-40). У одного штамма присутствовали GES, OXA-40, OXA-23. Кроме того, у 5 штаммов обнаружена комбинация генов VIM, OXA-40, OXA-23.

Фенотипически у *S. aureus* резистентность представлена в пределах от 35,2% к клиндамицину до 53,8% к ципрофлоксацину. Больше половины штаммов обладали устойчивостью к цефокситину (рис. 4). К линезолиду и ванкомицину резистентных штаммов среди *S. aureus* выявлено не было. В целом, распространенность резистентности к цефокситину и эритромицину среди CoNS была достоверно выше, чем среди штаммов *S. aureus*. Доля метициллинорезистентных CoNS была значительной — $75,1 \pm 5,9\%$, достоверно выше, чем MRSA — $60,3 \pm 6,3\%$ ($p=0,0015$). Детекция гена *mecA* проводилась в случайно отобранных культурах *S. aureus* ($n=20$) и коагулазонегативных стафилококков ($n=10$), которые характеризовались метициллино-резистентным фенотипом (MRSA и MRCoNS). Во всех случаях подтверждено наличие данного генетического элемента.

При исследовании 6 полирезистентных культур *Enterococcus faecium* был идентифицирован ген VAN A/B.

Состояние чувствительности к антибиотикам у клинических штаммов *K. pneumoniae* представляет особый интерес. К цефтазидиму резистентность проявило большинство изученных культур *K. pneumoniae* (рис. 5). Несколько меньше было резистентных клебсиелл к цефтазидим/клавуланату. Интересно, что резистентность к другому комбинированному препарату — цефтазидим/авибактам — была выявлена только у 8% штаммов клебсиелл. Удельный вес культур *K. pneumoniae* с резистентностью к карбапенемам не превышал 30% (см. рис. 5). Однако весомый удельный вес составили культуры клебсиелл, чувствительные к карбапенемам в увеличенной экспозиции (в среднем $16,13 \pm 10,62\%$).

Спектр генотипической резистентности у *K. pneumoniae* включал в себя гены β -лактамаз из числа сериновых ферментов и металлоферментов (рис. 6). Чаше всего обнаруживались гены двух видов: карбапенемазы группы OXA-48-подобные — 71,43% (95% ДИ 53,47–84,76), а также CTX-M — 57,14% (95% ДИ 39,52–73,24). Носители OXA-10-подобных карбапенемаз выявлялись несколько реже, ими оказались 34,26% (95% ДИ 19,68–52,26) штаммов. У единичных штаммов были детектированы некоторые гены с карбапенемами в качестве основного субстрата кодируемых ими ферментов, а именно: металло- β -лактамазы групп VIM и NDM, ген плазмидной β -лактамазы GES. Как правило, гены присутствовали в различных комбинациях. Гены GES и NDM детектировались как отдельно, так и в комбинации с OXA-48 и CTX-M. Нам не удалось зафиксировать присутствие гена KPC ни в одной из исследуемых культур клебсиелл.

Отметим, что лишь 1 из 35 протестированных штаммов клебсиелл не имел генов антибиотикорезистентности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальные возбудители инфекции у ожоговых больных отличались в значительном количестве случаев наличием генов резистентности к β -лактамам антибиотикам, в том числе карбапенемным, и гликопептидам, которые применялись на момент проведения исследования в ожоговом центре.

Спектр генов резистентности, обнаруженных у грамотрицательных бактерий, отличался разнообразием и представлен β -лактамазами класса A (GES), β -лактамазами класса D (OXA-10, OXA-23, OXA-40, OXA-48), β -лактамазами класса C (CTX-M), а также металло- β -лактамазами (VIM, NDM). Это, очевидно, создает основу противодействия таким важным классам антибактериальных препаратов, как карбапенемы, цефалоспорины (защищенные и незащищенные), пенициллины и фторхинолоны, и требует своевременного микробиологического обследования пациентов и должного микробиологического мониторинга.

Штаммы *P. aeruginosa*, полученные от пациентов с ожогами, характеризовались распространенной резистентностью к антибиотикам. Более половины изученных культур проявляли устойчивость по отношению к 6 классам антибиотиков (всего 11 препаратов): цефалоспорины I, IV поколений; аминогликозиды I–III поколений; фторхинолоны; карбапенемы, активные в отношении внутрибольничных штаммов. Эти варианты синегнойной палочки обладали фенотипическими признаками продукции металло- β -лактамаз. Суммарно за изучаемый период наличие гена VIM подтверждено у 34,09% полирезистентных *P. aeruginosa*, без значимой тенденции к снижению в динамике ($p=0,35$).

A. baumannii, изолированные из раневого отделяемого, продемонстрировали резистентность к таким важным препаратам, как карбапенемы, в 61–80% (по разным препаратам); к цефалоспоролину I поколения в 43,5% и цефалоспоролину IV поколения в 86,5%; пенициллинам — в 49,2–96,6%. Также необходимо отметить наличие на этом фоне устойчивости и к фторхинолонам — 97,8–98,0% (в зависимости от препарата). Закономерным был факт выявления генотипической резистентности, когда было доказано наличие карбапенем-гидролизующих β -лактамаз (карбапенемаз группы OXA-23, OXA-40-подобных) и металло- β -лактамаз у более 80% штаммов (MBL группы VIM; ген NDM не был обнаружен).

Группа исследованных клинических штаммов *K. pneumoniae* отличалась существенной антибиотикорезистентностью: 96,2% культур устойчивы к цефтазидиму, 78,4% — к цефтазидим-клавуланату,

21,1–33,8% (по разным препаратам) были устойчивы к карбапенемам. Подтверждением этому стала детекция соответствующих генов резистентности: β -лактамазы до 71,43%; металло- β -лактамазы (включая NDM), в сочетании с другими элементами или изолированно, у некоторых штаммов.

У грамположительных бактерий были детектированы гены VAN и mec A. Культуры *S. aureus* обладали полной чувствительностью к 3 из 8 тестируемых антибактериальных препаратов (тигексиклин, ванкомицин, линезолид). Установлено, что резистентность к клиндамицину превышала 35%, почти половина штаммов обладала резистентностью к эритромицину. Более 50% от всех изученных *S. aureus* проявили устойчивость к цефокситину, ципрофлоксацину и гентамицину. Удельный вес фенотипа MRSA составил 52,6%, при этом у 20 случайно отобранных культур подтверждено наличие mec A.

Видовая структура CoNS за анализируемый период продемонстрировала разнообразие (идентифицировано 8 видов) и в целом характеризовалась выраженной резистентностью к антибиотикам, в частности в 74,2% случаев зарегистрированы метициллино-резистентные штаммы. Наличие mec A было у этих стафилококков также установлено молекулярно-генетическими методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этиологической структуре инфекций у взрослых ожоговых больных преобладала грамотрицательная микрофлора, с превалированием (25,1%) неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ), среди детей — коагулазоотрицательных стафилококков (31,1%). Установлена широкая распространенность устойчивости к антибактериальным препаратам в комбустиологии, на уровне 97,5±11,3%, обусловленная у НГОВ генами VIM, GES, OXA-23, 40; у штаммов *K. pneumoniae* — генами CTX-M, OXA-48, а также VIM, NDM и GES. Среди грамположительной микрофлоры антибиотикорезистентность была детерминирована у *S. aureus* геном mec A, а у культур *Enterococcus faecium* — геном VAN A/B. За анализируемый период отсутствовала динамика в частоте обнаружения генов металло- β -лактамаз, в то же время наблюдался рост выявления генов карбапенемаз CTX-M и группы OXA.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках выполнения темы государственного задания 121030100314–4.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гренкова Т.А., Селькова Е.П., Гусарова М.П., Ершова О.Н., Александрова И.А., Сазыкина С.Ю., Курдюмова Н.В. Контроль за устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам,

антисептикам и дезинфицирующим средствам. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2014; 1: 29–33. Grenkova T.A., Sel'kova E.P., Gusarova M.P., Ershova O.N., Aleksandrova I.A., Sazykina S.Yu., Kurdyumova N.V. Stability control of microorganisms to antibiotics, antiseptics and disinfectants. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2014; 1: 29–33.

2. Li L.-G., Huang Q., Yin X., Zhang T. Source tracking of antibiotic resistance genes in the environment — challenges, progress, and prospects. *Water Res* 2020; 185: 116127, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116127>.

3. Zhang S., Huang J., Zhao Z., Cao Y., Li B. Hospital wastewater as a reservoir for antibiotic resistance genes: a meta-analysis. *Front Public Health* 2020; 8: 574968, <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574968>.

4. Woerther P.-L., Andremont A., Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med* 2017; 24(Suppl 1): S29–S34, <https://doi.org/10.1093/jtm/taw101>.

5. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. World Health Organization. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков [WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed]. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.

6. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2018; 20(1): 24–34. Kozlov R.S., Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya* 2018; 20(1): 24–34.

7. Гординская Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Карасева Г.Н. Распространение карбапенемрезистентных штаммов *Acinetobacter* spp. в ожоговых стационарах. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016; 12–8: 1417–1420. Gordinskaya N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Karaseva G.N. *Acinetobacter* spp. carbapenem-resistant strains spread in burn centers. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2016; 12–8: 1417–1420.

8. Emami A., Pirbonyeh N., Keshavarzi A., Javanmardi F., Moradi Ghermezi S., Ghadimi T. Three year study of infection profile and antimicrobial resistance pattern from burn patients in southwest Iran. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 1499–1506, <https://doi.org/10.2147/IDR.S249160>.

9. Ramos G., Cornistein W., Cerino G.T., Nacif G. Systemic antimicrobial prophylaxis in burn patients: systematic review. *J Hosp Infect* 2017; 97(2): 105–114, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.06.015>.

10. Фомичева Т.Д., Туркутюков В.Б., Сотниченко С.А., Терехов С.М., Скурихина Ю.Е., Окороков М.В. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями при ожоговой травме. *Тихоокеан*

ский медицинский журнал 2018; 3: 72–74. Fomicheva T.D., Turkutuyukov V.B., Sotnichenko S.A., Terekhov S.M., Skurikhina Yu.E., Okrokov V.G. Microbiological monitoring in the epidemiological surveillance system for purulent-septic infections in case of burn injury. *Tihookeanskij medicinskij zurnal* 2018; 3: 72–74.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И. Ю. Широкова, к. м. н., заведующая бактериологической лабораторией НИИ профилактической медицины Университетской клиники, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н. В. Саперкин, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н. В. Абрамова, врач-бактериолог бактериологической лаборатории НИИ профилактической медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н. А. Белянина, младший научный сотрудник НИИ профилактической медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

О. М. Чеканина, врач клинической лабораторной диагностики ПЦР-лаборатории НИИ профилактической медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Л. А. Алебашина, заведующий эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог, ассистент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

О. В. Ковалишена, д. м. н., заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, директор НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Ковалишена Ольга Васильевна,
e-mail: kovalishena@mail.ru

COVID-19 И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

УДК 616.379–008.64+616.24–002

14.01.02 — эндокринология; 14.01.04 — внутренние болезни

Поступила 11.10.2021

Д. В. Беликина^{1,2}, Т. А. Некрасова¹, Е. С. Малышева^{1,2}, М. Л. Будкина¹, Л. Г. Стронгин¹, Е. С. Некаева^{1,2}, А. Е. Лаврова^{1,2}, Л. А. Луговая¹

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

²Инфекционный стационар для оказания стационарной помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на базе Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель — изучить коагуляционные и метаболические особенности течения COVID-19 у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

Материалы и методы. Наблюдались 139 госпитализированных больных с COVID-19: основная группа (57 больных COVID-19 с сопутствующим СД) и контрольная (82 заболевших без СД). В динамике оценивали гликемию, показатели функции почек и печени (креатинин, АСТ, АЛТ), параметры гемокоагуляции (в том числе фибриноген и Д-димер). Тяжесть вирусного пневмонита определялась по шкале SMRT-CO, исходы — по конечной композитной точке (перевод в отделение интенсивной терапии и/или смерть).

Результаты и обсуждение. У больных с СД наблюдались больший клинический риск по шкале SMRT-CO ($p=0,049$) и тенденция к развитию неблагоприятных исходов ($p=0,068$). Больные с СД имели большие уровни фибриногена и креатинина на 3–5-й день лечения, замедленные сроки нормализации содержания Д-димера, фибриногена, креатинина и АСТ ($p<0,05$ для всех показателей). Увеличение тяжести пневмонита по SMRT-CO ассоциировалось с нарастанием гиперкоагуляции (для Д-димера $R=0,33$, $p=0,0006$, для фибриногена $R=0,37$, $p=0,0004$), а также с ухудшением функции печени и почек. Фибриноген при поступлении был предиктором конечной точки для всей страты больных (ОШ 1,41 [1,04; 1,92], $p=0,0001$).

Заключение. Течение COVID-19 на фоне СД характеризуется большим клиническим риском, дополнительным ухудшением коагуляции, состояния печени и почек. Коагулопатии могут быть важным патогенетическим механизмом, способствующим развитию неблагоприятных исходов при COVID-19.

Ключевые слова: сахарный диабет; COVID-19; гемокоагуляция.

COVID-19 AND DIABETES MELLITUS: CLINICAL AND METABOLIC FEATURES OF COMBINED PATHOLOGY

D. V. Belikina^{1,2}, T. A. Nekrasova¹, E. S. Malysheva^{1,2}, M. L. Budkina¹, L. G. Strongin¹, E. S. Neakaeva^{1,2}, A. E. Lavrova^{1,2}, L. A. Lugovaya¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Infectious hospital to provide inpatient care for patients with new coronavirus infection (COVID-19) on the basis of Institute of Pediatrics of the University hospital of the "PRMU", Nizhny Novgorod

The aim is to study the coagulation and metabolic features of the course of COVID-19 in patients with concomitant diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. 139 hospitalized patients with COVID-19 were observed: the main group (57 patients with COVID-19 with concomitant diabetes) and the control group (82 patients without diabetes). In dynamics, glycemia, indicators of renal and liver function (creatinine, AST, ALT), hemocoagulation parameters (including fibrinogen and D-dimer) were assessed. The severity of viral pneumonitis was determined using the SMRT-CO scale, outcomes was determined by the composite endpoint (transfer to the intensive care unit and/or death).

Results and discussion. Patients with diabetes showed a higher clinical risk on the SMRT-CO scale ($p=0.049$) and a tendency to develop poor outcomes ($p=0.068$). Patients with diabetes mellitus had high levels of fibrinogen and creatinine on the 3–5th day of treatment, delayed periods of normalization of the content of D-dimer, fibrinogen, creatinine and AST ($p<0.05$ for all parameters). The increasing severity of pneumonitis according to SMRT-CO was associated with an increase in hypercoagulability (for D-dimer $R=0.33$, $p=0.0006$, for fibrinogen $R=0.37$, $p=0.0004$), as well as with hepatic and nephral function and kidneys. Fibrinogen on admission was a predictor of the endpoint for the entire stratum of patients (OR 1.41 [1.04; 1.92], $p=0.0001$).

Conclusion. The course of COVID-19 with concomitant diabetes is characterized by a high clinical risk, additional degradation of coagulation, liver and kidney conditions. Coagulopathy can be an important pathogenic mechanism contributing to adverse outcomes in COVID-19.

Keywords: diabetes mellitus; COVID-19; hemocoagulation.

При вирусной инфекции SARS-CoV-2 сопутствующий сахарный диабет (СД) рассматривается как один из значимых факторов риска неблагоприятных исходов [1].

Негативное влияние СД на течение COVID-19 может быть связано с наличием общих патогенетических звеньев, их сочетанием и взаимным усугублением. Так, с одной стороны, гипергликемия способствует акселерации инфекционных процессов [2, 3]; с другой — вирусная инфекция SARS-CoV-2 также усиливает гипергликемию за счет повреждения β -клеток [4, 5] и роста инсулинорезистентности на фоне свойственного COVID-19 дисбаланса ангиотензинов [6]. Кроме того, следует учитывать одностороннее негативное влияние сахарного диабета и COVID-19 на развитие системных воспалительных нарушений [7–11], процессы коагуляции и эндотелиальную функцию [12, 13].

Изучение патогенетических причин роста клинического риска при сочетании COVID-19 и СД имеет большое практическое значение, с точки зрения прогнозирования и предотвращения неблагоприятных исходов. В том числе важно оценить вклад нарушений коагуляции и органных дисфункций (особенно со стороны печени и почек) в ухудшение прогноза.

Цель — изучить особенности гемокоагуляции, функции печени и почек у больных с COVID-19 и са-

харным диабетом, оценить их взаимосвязь с тяжестью заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный сравнительный характер. В него было включено 139 больных с COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПМУ» Минздрава РФ. Пациенты были разделены на две группы: основную (57 больных COVID-19 с сопутствующим СД) и контрольную (82 заболевших без СД). При поступлении, в динамике и в конце госпитализации в обеих группах были исследованы и сопоставлены лабораторные показатели, характеризующие гемокоагуляцию, состояние почек и печени. Также были проанализированы взаимосвязи выявленных нарушений с тяжестью и исходами заболевания. Неблагоприятным исходом считали достижение конечной композитной точки (печень в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и/или смерть).

Критериями включения в исследование были положительный анализ на COVID-19 по мазку из носоглотки и наличие вирусного пневмонита по компьютерной томографии (КТ). При включении в основную группу учитывались дополнительные критерии: ана-

мнез СД и/или повышение гликированного гемоглобина HbA1c, зафиксированное при поступлении.

Средний возраст всех участников исследования составил $56,50 \pm 14,38$ года. По демографическим показателям, больные без СД были моложе ($53,90 \pm 15,52$ года vs $60,20 \pm 11,75$ года, $p=0,015$), имели меньший индекс массы тела ($29,60 \pm 4,81$ кг/м² vs $31,70 \pm 5,58$ кг/м², $p=0,048$), не отличались от основной группы по половому составу (52 женщины (63,4%) и 39 мужчин (68,4%) соответственно, $p=0,59$).

По распространенности коморбидной патологии нужно отметить следующее. Больные без диабета реже страдали от артериальной гипертензии (41 (50,0%) vs 43 (75,4%), $p=0,003$) и ожирения (25 (30,5%) vs 34 (59,6%), $p=0,0007$). В то же время между контрольной и основной группами не было различий по частоте выявления ишемической болезни сердца (18 (22,0%) vs 19 (33,3%), $p=0,14$), хронической сердечной недостаточности (2 (2,4%) vs 2 (3,5%), $p=0,54$), болезней почек (6 (7,3%) vs 7 (12,3%), $p=0,34$), хронической обструктивной болезни легких (4 (4,9%) vs 3 (5,3%), $p=0,61$), бронхиальной астмы (3 (3,7%) vs 4 (7,0%), $p=0,30$), заболеваний желудочно-кишечного тракта (23 (28,0%) vs 9 (15,8%), $p=0,10$).

В основной группе преобладали больные с СД 2-го типа (55, или 96,5%), у 2 человек (3,5%) имелся СД 1-го типа. Среди больных с СД 2-го типа у 26 человек (47,3%) в анамнезе был диабет, а в 29 случаях (52,7%) диагноз СД оказался поставлен впервые (в том числе с учетом повышения HbA1c). Поздние осложнения СД (диабетическая полинейропатия нижних конечностей и диабетическая нефропатия) отмечались у 17 больных (29,8%).

При поступлении в основную группу HbA1c составил $8,20 \pm 1,81\%$ (среди лиц с анамнезом СД — $8,80 \pm 1,69\%$, у больных с впервые выявленным СД — $7,60 \pm 1,78\%$). Учитывая, что у всех пациентов основной группы, не имевших анамнеза сахарного диабета, HbA1c исходно превышал норму, можно предположить, что развитие COVID-19 ведет к манифестации симптомов недиагностированного СД. Нами не было получено данных в пользу развития СД у заболевших COVID-19 без исходных нарушений углеводного обмена.

Коррекцию гипергликемии при СД осуществляли по общепринятым рекомендациям [14]; инсулинотерапию получали 18 больных (31,6%), инсулинотерапию в сочетании с пероральными сахароснижающими средствами (ПСС) — 5 человек (8,8%), только ПСС — 11 (19,3%).

Клинические риски и тяжесть вирусного пневмонита определяли по алгоритму SMRT-CO, объем повреждения легочной ткани — по КТ, сатурацию кислорода (SpO_2) — по пульсоксиметрии. Стандартными методами определяли аспартат- и аланинаминотрансферазу (АСТ и АЛТ) и уровень креатинина. Показатели гемокоагуляции (D-димер, фибриноген (ФГ), актив-

ность антитромбина III (AT III), протромбиновое время (ПТВ) исследовали на анализаторе ACL Elite Pro. Гликированный гемоглобин HbA1c% определяли на приборе Nycocard Reader II, профиль гликемии — с помощью стационарного лабораторного анализатора.

При статистической обработке данных применяли пакеты программ Statistica 12.0 и MedCalc. Для определения характера распределения был использован критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали метод Манна–Уитни, качественных данных — хи-квадрат и Фишера, для сравнения двух количественных показателей в динамике — метод Уилкоксона. Для предварительной оценки множественных сравнений в динамике применялся метод Фридмана. Корреляционные взаимосвязи оценивались с помощью критерия Спирмена. Зависимость дихотомических переменных от независимых переменных изучалась методом логистической регрессии. При описании выборок в случае нормального распределения использовали среднее $\pm$ квадратическое отклонение ($M \pm S$); при отличии от нормального распределения результаты представляли в виде Me [MKI] (где Me — медиана, MKI — межквартильный интервал); для описания качественных показателей (долей) применялись процентные доли и их стандартные отклонения ($p \pm \sigma_p$). Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больные с сопутствующим СД характеризовались более тяжелым течением вирусного пневмонита, обусловленного COVID-19, и большими клиническими рисками по сравнению с группой контроля. В том числе:

- индекс SMRT-CO в контрольной и основной группах составил соответственно $2,00 \pm 1,14$ и $2,40 \pm 1,13$ балла ($p=0,049$);
- объем поражения легких по КТ при поступлении — $42,10 \pm 19,13$ и $48,40 \pm 16,84\%$ ($p=0,028$);
- исходный показатель SpO_2 — $93,60 \pm 3,71$ и $91,80 \pm 4,92$ ($p=0,031$).

Кроме того, для больных с сопутствующим СД были типичны замедленное разрешение вирусного пневмонита, длительное сохранение дыхательной недостаточности и сниженных показателей SpO_2 , а также большая продолжительность периода госпитализации.

Так, при выписке у больных контрольной и основной групп наблюдались следующие показатели:

- объем остаточного поражения легких составил $32,00 \pm 15,93$ и $42,20 \pm 20,07\%$ соответственно ($p=0,003$),
- сроки нормализации сатурации кислорода были $4,80 \pm 4,57$ и $9,50 \pm 6,77$ дня ($p=0,00001$),
- сроки стационарного лечения достигали $14,80 \pm 5,10$ и $16,40 \pm 4,87$ дня ($p=0,025$).

Наконец, имелась близкая к статистически значимой тенденция к росту доли неблагоприятных исходов на фоне сопутствующего СД (12 больных в контрольной группе (14,6%) и 15 в основной (26,3%), $p=0,068$).

Лечение больных с сопутствующим СД было закономерно более интенсивным: они чаще получали комбинированные противовирусные препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), иммуномодуляторы (включая биологические препараты), активную антибактериальную терапию. Так, больные в контрольной и в основной группах получали следующие препараты:

- комбинированный противовирусный препарат Лопинавир/Ритонавир — соответственно 3 (3,7%) и 13 (22,8%), $p=0,001$;
- ГКС — 20 (24,4%) и 25 (43,9%), $p=0,013$;
- иммуномодуляторы — 12 (14,6%) и 27 (47,4%), $p=0,00001$;
- левофлоксацин — 27 (32,9%) и 30 (52,6%), $p=0,016$;
- амоксициллина клавуланат — 21 (25,6%) и 30 (52,6%), $p=0,001$.

Антикоагулянты (эноксапарин) получали все участники исследования (100%).

Уровень гликемии у лиц с СД сразу после госпитализации был закономерно повышенным: в первые сутки концентрация глюкозы в крови до и через 2 ч после завтрака, обеда и ужина была $7,80 \pm 2,68$, $10,40 \pm 1,88$; $10,30 \pm 5,55$, $10,90 \pm 5,82$; $9,30 \pm 3,65$ и $13,00 \pm 3,66$ ммоль/л. Повышению гликемии под воздействием вируса SARS-CoV-2 потенциально способствуют следующие факторы: риск повреждения поджелудочной железы и печени, где экспрессируется используемый вирусом в качестве функционального рецептора АПФ2 [15, 16]; активация интерферон-регулирующего фактора 5 при «цитокиновом шторме», который связывается с продуктами метаболизма глюкозы и по механизму обратной связи стимулирует ее выработку [17]; увеличение концентрации глюкозы за счет повреждения вирусом гликированного гемоглобина [18]. При этом больные с сопутствующим СД находятся в зоне особого риска не только в силу перечисленных выше специфических эффектов нового коронавируса на углеводный обмен, но и из-за хорошо известной тенденции к декомпенсации СД на фоне любого острого инфекционного процесса.

По нашим данным, исходный уровень гликемии имел слабые, но статистически значимые прямые корреляционные связи с выраженностью и с длительностью сохранения гиперкоагуляции (для фибриногена при поступлении — $r=0,20$, $p=0,040$, для продолжительности гиперфибриногенемии — $r=0,30$, $p=0,002$, сроков нормализации D-димера и AT III — $r=0,22$, $p=0,022$ и $r=0,21$, $p=0,030$).

В свою очередь, гиперкоагуляцию с риском венозных, артериальных и микроваскулярных тромбозов считают важным патогенетическим механизмом при

COVID-19 [13]. Судя по литературным источникам, для SARS-CoV-2 эти осложнения более типичны, чем для других острых вирусных заболеваний, что связано с особым патофизиологическим действием на процессы свертывания (из-за большей активности провоспалительных цитокинов и дисбаланса медиаторов ренин-ангиотензиновой системы), а также с прямым влиянием на эндотелий [12, 13, 19–21].

Сравнительный анализ ряда коагуляционных и метаболических нарушений при COVID-19 без и с СД приведен в таблице.

Наши данные подтверждают, что гиперкоагуляция характерна для всей страты заболевших COVID-19: средние значения ФГ при поступлении были выше нормы в обеих группах наблюдения. Однако на фоне СД нарушения гемостаза оказались более выраженными и стойкими, судя по большей гиперфибриногенемии на 3–5-й день лечения ($p=0,008$), близкой к уровню статистической значимости тенденции к повышению исходного ФГ ($p=0,055$) и D-димера на 3–5-й день терапии ($p=0,072$), а также по большим срокам нормализации ряда показателей коагулограммы ($p<0,05$ для всех параметров).

Согласно корреляционному анализу, тяжесть пневмонита по SMRT-CO ассоциировалась с нарастанием гиперкоагуляции (для D-димера $r=0,33$, $p=0,0006$, для фибриногена $r=0,37$, $p=0,0004$).

По данным однофакторного регрессионного анализа, для всей страты больных COVID-19 достоверным фактором риска неблагоприятного исхода было повышение начального значения фибриногена (ОШ 1,50 [1,15; 1,92], $p=0,002$) и, на близком к статистически значимому уровне, — D-димера (ОШ 1,30 [0,99; 1,77], $p=0,053$). Для больных с сочетанием COVID-19 и диабета повышенный уровень ФГ при поступлении характеризовался еще большим отношением шансов достижения конечной точки (ОШ 1,70 [1,16; 2,43], $p=0,005$), при сходной диагностической ценности D-димера (ОШ 1,30 [0,99; 1,78], $p=0,061$). При этом в группе больных COVID-19 без СД среди показателей коагулограммы не было выявлено достоверных предикторов риска неблагоприятного исхода (в том числе для фибриногена ОШ 1,30 [0,79; 1,76], $p=0,44$ и для D-димера ОШ 1,40 [0,92; 2,41], $p=0,10$).

Обобщая результаты сравнительного и регрессионного анализа, можно заключить, что коагулопатии характерны для всех заболевших COVID-19, но при сопутствующем СД они являются более выраженными, стойкими и, вероятно, более опасными (по риску достижения конечной композитной точки «госпитализация в ОРИТ и/или смерть»).

Как при COVID-19, так и при СД может нарушаться состояние внутренних органов, в том числе таких функционально значимых с точки зрения поддержания нормального метаболизма, как почки и печень.

По нашим данным, уровень креатинина при поступлении был сопоставим в обеих группах наблюде-

Динамика коагуляционных и некоторых метаболических показателей у больных COVID-19 без и с сахарным диабетом

Показатели	Группа 1 (без СД)	Группа 2 (с СД)	p
D-димер, мг/л			
При поступлении	0,38 [0,27; 0,63]	0,48 [0,30; 0,93]	0,100
Динамика, 3–5-й день	0,32 [0,27; 0,41]	0,36 [0,27; 0,68]	0,072
При выписке	0,27 [0,23; 0,42]	0,30 [0,25; 0,53]	0,110
Рдин	0,000	0,002	
Фибриноген, г/л			
При поступлении	5,30±1,49	5,90±1,86	0,055
3–5-й день лечения	4,40±1,31	5,00±1,43	0,008
При выписке	3,90±1,33	3,80±1,37	0,820
Рдин	0,000	0,000	
ПТВ, с			
При поступлении	12,6 [11,9; 13,3]	13,20±2,90	0,49
Динамика, 3–5-й день	12,40±1,47	13,20±3,46	0,24
При выписке	12,0 [11,4; 12,7]	12,50±2,25	0,88
Рдин	0,000	0,001	
АТ III, %			
При поступлении	104,50±16,47	108,60±20,04	0,58
Динамика, 3–5-й день	98,50±14,01	98,30±17,80	0,59
При выписке	98,60±13,59	99,10±15,40	0,88
Рдин	0,000	0,000	
АЛТ, Ед/л			
При поступлении	31,0 [21,0; 46,0]	39,00±27,19	0,97
Динамика, 3–5-й день	57,20±2,49	53,0 [29,0; 86,0]	0,38
При выписке	69,40±59,56	53,0 [25,0; 99,0]	0,99
Рдин	0,000	0,005	
АСТ, Ед/л			
При поступлении	33,5 [26,0; 50,0]	45,20±37,13	0,890
Динамика, 3–5-й день	36,5 [28,0; 77,0]	47,0 [28,0; 83,0]	0,071
При выписке	34,5 [24,0; 59,0]	42,0 [27,0; 62,0]	0,260
Рдин	0,95	0,11	
Креатинин, мкмоль/л			
При поступлении	89,5 [72,0; 107,0]	102,90±44,88	0,150
Динамика, 3–5-й день	94,70±30,43	115,90±43,23	0,001
При выписке	84,4 [69,0; 96,0]	106,20±61,43	0,029
Рдин	0,015	0,020	
Срок нормализации (дни)			
D-димер	4,0 [1,0; 7,0]	8,10±6,65	0,002
Фибриноген	7,50±5,69	11,10±6,01	0,001
ПТВ	2,5 [1,0; 12,0]	8,40±7,37	0,040
АЛТ	7,80±6,13	10,5 [2,0; 15,0]	0,097
АСТ	4,5 [1,0; 10,0]	9,00±6,81	0,018
Креатинин	3,0 [1,0; 3,0]	8,60±7,05	0,000

ния ($p=0,15$), однако к 3–5-му дню лечения обнаруживал тенденцию к росту (более заметную при наличии СД), с последующим постепенным снижением к моменту выписки из стационара. В результате в группе сочетанной патологии значения креатинина были достоверно выше контрольных начиная с 3–5-го дня госпитализации ($p=0,001$) и до конца стационарного периода ($p=0,029$). Кроме того, на фоне СД существенно удлинялись сроки нормализации ренальной функции по показателю креатинина ($p<0,0001$).

По данным однофакторного регрессионного анализа, повышенный креатинин крови при поступлении мог указывать на увеличение риска неблагоприятного исхода, причем достоверным предиктором достижения конечной точки он был для всей страты больных (ОШ 1,01 [1,00; 1,02], $p=0,0065$) и для группы с со-

четанной патологией (ОШ 1,03 [1,00; 1,05], $p=0,0005$, но не для контрольной группы — ОШ 1,01 [0,99; 1,02], $p=0,39$).

Полученные данные позволяют заключить, что угнетение функции почек характерно для COVID-19 в целом, но на фоне сопутствующего СД оно является более заметным, продолжительным и в большей степени ассоциированным с неблагоприятными исходами.

В настоящее время установлено, что на фоне инфекции SARS-CoV-2 и проводимой терапии возможно повреждение печени с увеличением уровня печеночных трансаминаз, которые нередко повышены также и при СД, и жировом гепатозе [22, 23], что не исключает взаимного наложения и усугубления печеночных нарушений в случае сочетанной патологии [22].

По нашим данным, для COVID-19 в целом характерно повышение уровня трансаминаз на протяжении большей части госпитального периода (судя по относительно высоким средним значениям АСТ и АЛТ в обеих группах наблюдения в динамике, см. таблицу). При этом не выявлялось и существенных межгрупповых различий (кроме близкой к статистически значимой тенденции к увеличению АСТ на 3–5-й день лечения ($p=0,071$) и больших сроков нормализации АСТ ($p=0,018$) в основной группе по сравнению с контролем).

В ходе однофакторного регрессионного анализа нам не удалось построить статистически значимых моделей на основе уровней печеночных трансаминаз при поступлении, ни в отдельных группах наблюдения, ни для всей страты больных COVID-19.

На следующем этапе нами был проведен пошаговый многофакторный регрессионный анализ для выявления наиболее значимых предикторов достижения конечной точки (госпитализация в ОРИТ и/или смерть), в ходе которого мы учли все выявленные ранее при однофакторном анализе достоверные факторы риска неблагоприятных исходов из числа лабораторно-биохимических метаболических показателей. При этом предсказующую ценность для объединенной страты больных имел ФГ при поступлении (ОШ 1,41 [1,04; 1,92], $p=0,0001$). Результаты анализа подтверждают важную прогностическую роль коагулопатий при COVID-19.

Можно заключить, что сопутствующий СД ассоциируется с большей тяжестью COVID-19 и способствует акселерации характерных для данной вирусной инфекции метаболических нарушений. К наиболее важным патогенетическим механизмам, лежащим в основе тяжелого течения сочетанной патологии, относятся коагулопатии, дополнительное повреждение печени и угнетение функции почек. В прогностическом плане особое значение при сочетанной патологии имеет гиперкоагуляция (в том числе гиперфибриногенемия, связь которой с риском неблагоприятного исхода наиболее четко проявляется при наличии сопутствующего СД).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперкоагуляция характерна для всех больных COVID-19, но на фоне сахарного диабета коагулопатии являются более выраженными, стойкими и опасными (по риску достижения конечной точки «госпитализация в ОРИТ и/или смерть»). Гиперфибриногенемия является предиктором неблагоприятного исхода для всей группы больных COVID-19 и, в еще большей мере, для больных с сопутствующим сахарным диабетом. Можно предположить особую патогенетическую роль коагулопатий при сочетанной патологии (как механизма, во многом опосредующего негативное влияние диабета на тяжесть и исходы COVID-19).

Полученные данные подтверждают важность адекватной профилактической антикоагулянтной терапии при сочетании COVID-19 с сахарным диабетом и в перспективе могут быть использованы в целях ее персонализации.

При COVID-19 возможны почечные и печеночные дисфункции, которые более заметны, продолжительны и в большей мере ассоциированы с неблагоприятными исходами при наличии сопутствующего сахарного диабета. Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся патогенетической и клинической роли указанных метаболических нарушений, а также разработки оптимальных подходов к лечению пациентов с сочетанной патологией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huang L., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 395–403, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>.
- Li S., Wang J., Zhang B., Li X., Liu Y. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. *Diabetes Metab J* 2019; 43(3): 319–341, <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0060>.
- Pearson-Stuttard J., Blundell S., Harris T., Cook D.G., Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(2): 148–158, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00379-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00379-4).
- Wang A., Zhao W., Xu Z., Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108118, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108118>.
- Iqbal A., Prince L.R., Novodvorsky P., Bernjak A., Thomas M.R., Birch L., Lambert D., Kay L.J., Wright F.J., Macdonald I.A., Jacques R.M., Storey R.F., McCrimmon R.J., Francis S., Heller S.R., Sabroe I. Effect of hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low-dose endotoxemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(4): 1187–1199, <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01168>.
- Sestan M., Marinovic S., Kavazovic I., Cekinovic D., Wueest S., Wensveen T.T., Brizic I., Jonjic S., Konrad D., Wensveen F.M., Polic B. Virus-induced interferon- γ causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycemic control in obesity. *Immunity* 2018; 49(1): 164–177, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.05.005>.
- Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020; 41(3): 457–470, <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa011>.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S.,

Manson J.J., HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229): 1033–1034, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

9. Hodgson K., Morris J., Bridson T., Govan B., Rush C., Kethes-
esan N. Immunological mechanisms contributing to the double bur-
den of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*
2015; 144(2): 171–185, <https://doi.org/10.1111/imm.12394>.

10. Kulcsar K.A., Coleman C.M., Beck S.E., Frieman M.B. Co-
morbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced
disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight* 2019;
4(20): e131774, <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131774>.

11. Chen X., Hu W., Ling J., Mo P., Zhang Y., Jiang Q., Ma Z., Cao Q.,
Deng L., Song S., Zheng R., Gao S., Ke H., Gui X., Lundkvist A., Li J., Lin-
dahl J.F., Xiong Y. Hypertension and diabetes delay the viral clear-
ance in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; 2020.03.22.20040774,
<https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774>.

12. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Ander-
matt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitz-
ka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.
Lancet 2020; 395(10234): 1417–1418, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).

13. Abou-Ismaïl M.Y., Diamond A., Kapoor S., Arafah Y., Nay-
ak L. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, patho-
physiology, and management. *Thromb Res* 2020; 194: 101–115,
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.

14. Беликина Д.В., Малышева Е.С., Петров А.В., Некрасо-
ва Т.А., Некаева Е.С., Лаврова А.Е., Зарубина Д.Г., Атдуев К.А.,
Магомедова Д.М., Стронгин Л.Г. COVID-19 при сопутствую-
щем сахарном диабете: особенности клинического течения,
метаболизма, воспалительных и коагуляционных наруше-
ний. *Современные технологии в медицине* 2020; 12(5): 6–18,
<https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>. Belikina D.V., Maly-
sheva E.S., Petrov A.V., Nekrasova T.A., Neakaeva E.S., Lavro-
va A.E., Zarubina D.G., Atduiev K.A., Magomedova D.M., Stron-
gin L.G. COVID-19 in patients with diabetes: clinical course, meta-
bolic status, inflammation, and coagulation disorder. *Sovremennye
tehnologii v medicine* 2020; 12(5): 6–18, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>.

15. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses,
and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318(5):
E736–E741, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>.

16. Maddaloni E., Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: un-
veiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*
2020; 36(7): e33213321, <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>.

17. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H.,
Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical charac-
teristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-
infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–
1069, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

18. Bode B., Garrett V., Messler J., McFarland R., Crowe J.,
Booth R., Klonoff D.C. Glycemic characteristics and clinical out-
comes of COVID-19 patients hospitalized in the United States.
J Diabetes Sci Technol 2020; 14(4): 813–821, <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>.

19. Ranucci M., Ballotta A., Dedda U.D., Baryshnikova E.,
Poli M.D., Resta M., Falco M., Albano G., Menicanti L. The procoag-
ulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress
syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7): 1747–1751, <https://doi.org/10.1111/jth.14854>.

20. Song W.-C., FitzGerald G.A. COVID-19, microangiopathy, he-
mostatic activation, and complement. *J Clin Invest* 2020; 130(8):
3950–3953, <https://doi.org/10.1172/JCI140183>.

21. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y.,
Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y.,
Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult
inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort
study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

22. Marhl M., Grubelnik V., Magdič M., Markovič R. Diabe-
tes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabe-
tes Metab Syndr* 2020; 14(4): 671–677, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.013>.

23. Jiang X., Coffee M., Bari A., Wang J., Jiang X., Huang J., Shi J.,
Dai J., Cai J., Zhang T., Wu Z., He G., Huang Y. Towards an artificial
intelligence framework for data-driven prediction of coronavi-
rus clinical severity. *Comput Mater Continua* 2020; 62(1): 537–551,
<https://doi.org/10.32604/cmc.2020.010691>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Д.В. Беликина, аспирант, ассистент кафедры эндокринологии
и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследова-
тельский медицинский университет» Минздрава России;

Т.А. Некрасова, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии
и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследова-
тельский медицинский университет» Минздрава России;

Е.С. Малышева, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии
и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследова-
тельский медицинский университет» Минздрава России;

М.Л. Будкина, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии
и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследова-
тельский медицинский университет» Минздрава России;

Л.Г. Стронгин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокриоло-
гии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследо-
вательский медицинский университет» Минздрава России;

Е.С. Некаева, врач-терапевт, врач-клинический фармаколог,
зав. приемно-консультативным отделением ФГБОУ ВО
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России;

А.Е. Лаврова, д.м.н., зав. педиатрическим отделением
Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России;

Л.А. Луговая, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и вну-
тренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Беликина Дарья Викторовна,
e-mail: stepanova_dar@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ COVID-19

УДК 616.24–002:616.3
3.2.2 — эпидемиология
Поступила 27.07.2021

Т. А. Платонова¹, А. А. Голубкова², М. С. Скляр¹, С. С. Смирнова^{3, 4}, М. В. Чикунова⁴, Е. А. Карбовнича¹,
А. Д. Никитская⁵

¹ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва;

³Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора;

⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

⁵Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова, Москва

Новая коронавирусная инфекция представляет собой заболевание со сложным патогенетическим механизмом, что проявляется поражением практически всех органов и систем. В условиях пандемии COVID-19, наряду с изучением наиболее типичных для этой инфекции респираторных проявлений, актуальны исследования по оценке частоты встречаемости и клинической значимости внелегочных поражений, а также изучение динамики ряда лабораторных параметров.

Цель — изучить клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19 и оценить динамику отдельных лабораторных показателей при различных формах болезни.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 366 медицинских работников, которые переболели новой коронавирусной инфекцией в 2020 г. В течение острого периода заболевания они проходили лабораторное обследование, которое включало оценку биохимических показателей, характеризующих поражение печени и желчевыводящих путей (АСТ, АЛТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза), поражение поджелудочной железы (амилаза), почек (креатинин, мочевины), нарушение белкового обмена (общий белок), липидного обмена (холестерин), углеводного обмена (глюкоза), поражение мышечной ткани и различных внутренних органов (кратинфосфокиназа, лактатдегидрогеназы), системную воспалительную реакцию (С-реактивный белок). Для уточнения клинических проявлений заболевания была использована разработанная авторами онлайн-анкета.

Результаты и обсуждение. У большинства пациентов (281 из 366, или 76,8%) заболевание протекало в форме ОРВИ легкой или средней степени тяжести, у 85 (23,2%) — в виде интерстициальной пневмонии. Из клинических проявлений наиболее часто респонденты отмечали слабость, повышение температуры тела, аносмию, затруднение носового дыхания и серозно-слизистые выделения из носа, боль в мышцах, суставах, головную боль, кашель, преимущественно сухой. Из симптомов, ассоциированных с поражением ЖКТ, чаще других возникали потеря или искажение вкусовых ощущений, боли в животе, особенно в эпигастриальной области, и диспепсические проявления в виде диареи, тошноты или рвоты.

Из лабораторных параметров у лиц с интерстициальной пневмонией имелись значительные отклонения показателей, характеризующих поражение внутренних органов (АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, общий белок, мочевины, билирубин, креатинин, СРБ), свидетельствующие о наличии синдрома цитолиза и системной воспалительной реакции, что соответствует исследованиям других авторов. Наиболее вероятным патогенетическим механизмом заболевания считается прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на печень, поджелудочную железу, желчный пузырь, почки, сердце, мышечную ткань, что усиливается реакцией симпатoadреналовой системы на факт интервенции вируса, а также цитокиновый «шторм» в рамках системного воспалительного ответа и лекарственно-индуцированное поражение печени вследствие применения для лечения инфекции препаратов с потенциальными гепатотоксичными эффектами.

Заключение. По итогам исследования получены данные о частоте встречаемости внелегочных проявлений коронавирусной инфекции, их выраженности при различных формах заболевания, с отдельным акцентом на симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, которые необходимо учитывать в диагностике COVID-19. Определены основные лабораторные маркеры, ассоциированные с наиболее тяжелыми клиническими формами коронавирусной инфекции, что может быть использовано при формировании протоколов лечения в рамках формулярной системы.

Ключевые слова: COVID-19; внереспираторные клинические проявления; поражение желудочно-кишечного тракта; лабораторные параметры.

CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF GASTROINTESTINAL TRACT DAMAGE IN COVID-19

T.A. Platonova¹, A.A. Golubkova², M.S. Sklyar¹, S.S. Smirnova^{3,4}, M.V. Chikunova⁴, E.A. Karbovnichaya¹, A.D. Nikitskaya⁵

¹European medical center "UMMC-Health", Yekaterinburg;

²Central research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow;

³ERIVI, FBRI SRC VB «Vector», Rospotrebnadzor, Yekaterinburg;

⁴Ural State Medical University, Yekaterinburg;

⁵City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow

The new coronavirus infection is a disease with a complex pathogenetic mechanism manifesting in the defeat of almost all organs and systems. In the context of the COVID-19 pandemic, along with the study of the respiratory manifestations most typical for this infection, studies to assess the incidence and clinical significance of extrapulmonary lesions, as well as to study the dynamics of a number of laboratory parameters are relevant.

The aim is to study the clinical manifestations of gastrointestinal tract lesions in patients with COVID-19 and to assess the dynamics of individual laboratory parameters in different forms of the disease.

Materials and methods. The observation group consisted of 366 medical workers who had recovered from a new coronavirus infection in 2020. During the acute period of the disease, they underwent laboratory examination, it including an assessment of biochemical parameters characterizing damage to the liver and biliary tract (AST, ALT, total bilirubin, alkaline phosphatase), damage to the pancreas (amylase), kidney (creatinine, urea), impaired protein metabolism (total protein), lipid metabolism (cholesterol), carbohydrate metabolism (glucose), damage to muscle tissue and various internal organs (creatinine phosphokinase, lactate dehydrogenase), systemic inflammatory response (C-reactive protein). The online questionnaire developed by the authors was used to clarify the clinical manifestations of the disease.

Results and discussion. In the majority of patients (281 out of 366, or 76.8%), the disease proceeded in the form of acute respiratory viral infections of mild or moderate severity, in 85 (23.2%) — in the form of interstitial pneumonia. Most respondents complained of weakness, fever, anosmia, difficulty in nasal breathing and serous-mucous nasal discharge, muscle pain, joints, headache, cough, mostly dry. Of the damage. The most observed symptoms associated with gastrointestinal tract were loss or distortion of taste sensations, abdominal pain, especially in the epigastric region, and dyspeptic manifestations such as diarrhea, nausea or vomiting.

From laboratory parameters in persons with interstitial pneumonia, there were significant deviations in indicators characterizing damage to internal organs (AST, ALT, creatinine phosphokinase, lactic dehydrogenase, total protein, urea, bilirubin, creatinine, CRP), indicating the presence of cytolysis syndrome and systemic inflammatory response corresponding to research by other authors. The most likely pathogenetic mechanism of the disease is the direct cytopathic effect of the SARS-CoV-2 virus on the liver, pancreas, gallbladder, kidneys, heart, muscle tissue, being enhanced by the reaction of the sympathoadrenal system to the fact of virus intervention, as well as the cytokine "storm" within the systemic inflammatory response and drug-induced liver damage due to the use of drugs with potential hepatotoxic effects to treat infection.

Conclusion. Based on the results of the study, the data were obtained on the incidence of extrapulmonary manifestations of coronavirus infection, their severity in various forms of the disease, with a separate emphasis on the symptoms of gastrointestinal tract lesions, all these should be considered for the diagnosis of COVID-19. The main laboratory markers associated with the most severe clinical forms of coronavirus infection have been determined, they can be used in the formation of treatment protocols within the framework of the formulary system.

Keywords: COVID-19; extra-respiratory clinical manifestations; gastrointestinal tract lesion; laboratory parameters.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — заболевание со сложным патогенетическим механизмом, что проявляется поражением практически всех органов и систем. Однако изучение внереспираторных поражений при COVID-19 нечасто становится предметом специальных клинических, лабораторных и эпидемиологических исследований. В большей степени из внелегочных проявлений специалисты обращают внимание на поражение центральной и вегетативной нервной систем, а поражение желудочно-кишечного тракта, в силу ряда этических и эстетических причин, достаточно редко описывается в литературе, при этом большинство авторов ограничивается лишь кратким указанием на отдельные диспепсические проявления [1–10].

В связи с этим в настоящее время особую актуальность приобрели исследования, связанные с изучением наиболее значимых патогномичных клинических проявлений при различных формах новой коронавирусной инфекции, с акцентом не только на поражение бронхолегочной системы, но и повреждение других органов, особенно у профессиональных категорий риска, таких как медицинские работники, а также с оценкой лабораторных параметров, ассоциированных с разными формами болезни, что даст возможность применения наиболее эффективных средств лечения с учетом понимания патогенетических механизмов нового заболевания.

Цель исследования — изучить клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19 и оценить динамику отдельных лабораторных показателей при различных формах болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу наблюдения в настоящем исследовании составили 366 сотрудников медицинских организаций (МО), которые переболели новой коронавирусной инфекцией в 2020 г. Часть сотрудников в течение острого периода заболевания проходили динамическое обследование (от одной до четырех точек контроля, итого 218 лабораторных единиц), которое включало оценку биохимических показателей, характеризующих поражение печени и желчевыводящих путей (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), общий билирубин, щелочная фосфатаза), поражение поджелудочной железы (амилаза), почек (креатинин, мочевины), нарушение белкового обмена (общий белок), липидного обмена (холестерин), углеводного обмена (глюкоза), поражение мышечной ткани и различных внутренних органов (кратинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), системную воспалительную реакцию (С-реактивный белок).

В качестве дополнительного метода для уточнения характеристик клинических проявлений заболевания у сотрудников МО был использован опрос методом анкетирования. Применяли разработанную авторами онлайн-анкету, включавшую 66 вопросов, объединенных в несколько блоков: паспортную часть, эпидемиологический анамнез, характеристику клинических проявлений болезни, обследования и лечения. Анкета была создана на базе электронных сервисов Google и распространялась среди сотрудников медицинских организаций (МО) посредством корпоративной электронной почты или мессенджера WhatsApp.

В исследовании применяли эпидемиологический (описательно-оценочный и аналитический), клинический и статистический методы. При анализе полученных данных использовали общепринятые статистические приемы. Характер распределения данных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также показателей асимметрии и эксцесса. При сравнении количественных переменных статистическую значимость различий оценивали по критерию Манна-Уитни, при сравнении категориальных — по критерию хи-квадрат или точному критерию Фишера, в зависимости от минимального предполагаемого числа. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 и IBM SPSS Statistics (26-я версия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие сотрудники МО различных специальностей и должностей: врачи (110, или 30,0%), средние (93, или 25,4%) и младшие (28, или 7,7%) медицинские работники, административно-управленческий персонал (40, или 10,9%), а также сотрудники технической и хозяйственной служб (95, или 25,9%). Медиана возраста переболевших COVID-19 составила 38,0 лет (минимум 18 лет, максимум 70 лет). Женщины оказались большинством участников исследования (83,3%), доля мужчин соответствовала 16,7%.

Установлено, что 76,8% пациентов (или 281) перенесли COVID-19 в форме острой респираторной вирусной инфекции, у 23,2% (85 человек) клинически и по данным компьютерной томографии была диагностирована пневмония.

Из клинических проявлений наиболее частыми были: слабость (289, или 79,0%), повышение температуры тела (279, или 76,2%) и аносмия (265, или 72,4%). Значительная часть заболевших предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания и серозно-слизистые выделения из носовых ходов (211, или 57,7%), головную боль (210, или 57,4%), боль в мышцах, суставах (188, или 51,3%), кашель (50,3%).

Менее частыми симптомами были дисгевзия (176, или 48,0%), боль в горле (133, или 36,3%), боль в области глазных яблок (97, или 26,5%), чувство «сдавленности» грудной клетки (101, или 27,6%), головокружение (83, или 22,7%), одышка (80, или 21,9%) и диспепсические проявления в виде тошноты или рвоты (37, или 10,1%). У 66 пациентов (18,0%) в течение болезни наблюдался диарейный синдром. В единичных случаях участники исследования указывали на избыточную потливость, нарушение сердечного ритма, металлический привкус во рту, боль в эпигастральной области, высыпания на коже папулезного или пятнисто-папулезного характера, нарушение сна, судороги в нижних конечностях.

Таким образом, из всех вышеперечисленных симптомов с поражением желудочно-кишечного тракта были ассоциированы: боли в эпигастральной области, диспепсические явления в виде тошноты, рвоты, диареи, дисгевзия. Желудочно-кишечный тракт наряду с дыхательными путями является местом

проникновения и репликации вируса SARS-CoV-2. Вирус проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Появление в клинической картине уже на ранней стадии коронавирусной инфекции симптомов поражения ЖКТ обусловлено прежде всего наличием рецепторов ACE2 в эпителиальных клетках языка, слюнных железах, пищеводе, желудке, кишечнике. Повышение экспрессии ACE2 выявлено также в холангиоцитах и гепатоцитах. По данным литературы, наиболее распространенными гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 стали тошнота, рвота, диарея и потеря аппетита, описываются также изменение вкусовых ощущений и боль в животе, что имело место и в нашей группе пациентов [11, 12].

Сравнительный анализ клинических проявлений у пациентов с различными формами заболевания (табл. 1) показал, что при развитии пневмонии наиболее часто имели место следующие симптомы:

Таблица 1

Клинические проявления у пациентов с различными формами COVID-19 (ОРВИ и пневмония)

Клинические проявления	Клиническая форма COVID-19				p
	ОРВИ, n=281		Пневмония, n=85		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Симптомы острых респираторных инфекций					
Затруднение носового дыхания, ринорея	172	61,2	39	45,9	0,012*
Боль в горле	97	34,5	36	42,4	0,188
Кашель	125	44,5	59	69,4	<0,001*
Чувство «сдавленности» в грудной клетке	58	20,6	43	50,6	<0,001*
Одышка	41	14,6	39	45,9	<0,001*
Общеклинические симптомы					
Слабость	214	76,2	75	88,2	0,017*
Повышение температуры	201	71,5	78	91,8	<0,001*
Боли в мышцах, суставах	131	46,6	57	67,1	0,001*
Неврологические симптомы					
Головная боль	151	53,7	59	69,4	0,010*
Аносмия	209	74,4	56	65,9	0,125
Боль в глазах	73	26,0	24	28,2	0,680
Головокружение	57	20,3	26	30,6	0,047*
Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта					
Диарея	44	15,7	22	25,9	0,032*
Тошнота, рвота	24	8,5	13	15,3	0,098
Дисгевзия	136	48,4	40	47,1	0,829
Кожные проявления					
Высыпания на коже	15	5,3	5	5,9	0,790

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

слабость, повышение температуры тела, затруднение носового дыхания, головная боль, головокружение, боль в мышцах, суставах, кашель, чувство «сдавления» в грудной клетке, одышка и диарея ($p < 0,05$). При этом у пациентов с различными клиническими формами COVID-19 не выявлено значимых различий в частоте обнаружения таких симптомов, как anosmia, дисгевзия, боль в горле, боль в глазах, тошнота, высыпания на коже ($p > 0,05$). Таким образом, поражение ЖКТ в виде диарейного синдрома чаще регистрировали у пациентов с интерстициальной пневмонией, а частота выявления других симптомов в группах существенно не различалась.

По данным исследований других авторов, были получены аналогичные результаты. Так, в мета-анализе, проведенном K.S. Cheung et al., были проанализированы данные 60 исследований, включавших 4243 пациентов с коронавирусной инфекцией. Общая распространенность симптомов поражения ЖКТ (потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, боли в животе или дискомфорт) составила 17,6% (95% ДИ, 12,3–24,5). Было отмечено, что на наличие симптомов влияла тяжесть клинических проявлений: при легком заболевании симптомы поражения ЖКТ имели 11,8% пациентов (95% ДИ, 4,1–29,1), при тяжелой форме — 17,1% (95% ДИ, 6,9–36,7). Общая распространенность снижения аппетита составила 26,8% (95% ДИ, 16,2–40,8); тошноты/рвоты — 10,2% (95% ДИ, 6,6–15,3); диареи — 12,5% (95% ДИ, 9,6–16,0); боли в животе/дискомфорта — 9,2% (95% ДИ, 5,7–14,5). РНК вируса SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах кала у 48,1% пациентов, даже в анализах, собранных после того, как ПЦР-тесты из дыхательных путей имели отрицательные результаты [13].

По данным другого мета-анализа, включавшего 24 исследования из 13 стран с участием 8438 больных с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19, доля пациентов с вкусовой дисфункцией составила 38,2% (95% ДИ, 24,0 до 53,6%). Авторы предположили, что появление данного симптома, возможно, обусловлено прямым влиянием вируса на экспрессирующие ACE2 клетки слизистой оболочки полости рта [14]. В другом исследовании было описано, что наличие вышеперечисленных симптомов могло усугублять саркопению у коморбидных и пожилых пациентов и приводить к более тяжелому течению заболевания [15].

Частота встречаемости диареи у пациентов с коронавирусной инфекцией колеблется в больших пределах, от 2 до 40%, по данным метаанализов — от 7,4 до 10,4% [16–18]. Наиболее вероятными причинами диареи у пациентов с COVID-19 считаются прямое повреждающее действие вируса на слизистую оболочку кишечника, влияние патогена на состав кишечной микробиоты и ятрогенный фактор (лекарственно-индуцированное воздействие) [18].

В систематическом обзоре и метаанализе R. Mao et al., включавшем 29 исследований с участием 6064 пациентов, распространенность гастроинтестинальных симптомов составила 15%, наиболее частыми из которых были три: тошнота или рвота, диарея и потеря аппетита. По результатам анализа отмечено, что у пациентов с COVID-19 в форме пневмонии средней или тяжелой степени вероятность появления умеренной или выраженной боли в животе была выше, чем у пациентов с заболеванием легкой степени (odds ratio [OR] 7.10 [95% CI 1.93–26.07]; $p = 0.003$) [19].

Следует отметить ряд исследований, указывающих на наличие боли в животе в дебюте заболевания. Так, по данным опроса 51 пациента с подтвержденной коронавирусной инфекцией, помимо типичных респираторных симптомов и лихорадки 17 респондентов (33,3%) уже в начале заболевания указали на боль в животе разной степени интенсивности, при этом двум пациентам потребовалась дифференциальная диагностика с острой хирургической патологией [20].

Помимо этого, для новой коронавирусной инфекции было характерным изменение ряда биохимических показателей крови, которые также могут быть ассоциированы с поражением желудочно-кишечного тракта. В нашем исследовании при анализе биохимических показателей крови установлено, что при развитии интерстициальной пневмонии наиболее часто отмечали повышение уровня АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего белка, мочевины, билирубина, креатинина, С-реактивного белка (табл. 2).

Увеличение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) происходило за счет апоптоза гепатоцитов, который может быть обусловлен различными факторами: прямым цитопатическим действием вируса, влиянием лекарственных препаратов. Изменение уровня КФК, ЛДГ, общего белка, мочевины, билирубина, креатинина свидетельствовало о нарушении белкового и липидного обмена, поражении различных органов и систем (как печени, желчевыводящих путей, так и мышечной ткани, сердца, почек). Изменения в активности СРБ подтверждали формирование синдрома системного воспалительного ответа. Отклонения данных параметров от нормы зависели от выраженности клинических проявлений болезни и могли быть показателями ее тяжести.

При этом такие параметры, как щелочная фосфатаза, амилаза, холестерин, глюкоза, значимо не различались в сравниваемых группах пациентов с COVID-19 в форме острой респираторной инфекции и интерстициальной пневмонии. Соответственно, эти показатели имеют меньшее значение в оценке тяжести состояния пациента.

В ряде исследований было показано, что воздействие SARS-CoV-2 может приводить к разрушению

Таблица 2

Результаты биохимического анализа крови у пациентов с различными формами COVID-19 (ОРВИ и пневмония)

Показатель	ОРВИ, n=89			Пневмония, n=129			p
	Me	Q1-Q3	Min-Max	Me	Q1-Q3	Min-Max	
Щелочная фосфатаза	63,5	57,0–77,5	29–97	65,5	53–81	29–166	0,679
Амилаза	60,5	50,0–71,5	27–120	54,5	40–73	15–207	0,223
АСТ	21	19,5–26,5	11–57	27	20–35	13–109	<0,001*
АЛТ	18	14–28	4–162	26,5	17–36	9–198	<0,001*
КФК	70	54–91	15–206	96,5	51,5–184,5	18–379	0,010*
ЛДГ	186	159,5–200,0	125–286	239,5	186–323	79–752	<0,001*
Общий белок	74,1	70,8–76,1	64,7–83,8	68,9	64,3–73,5	51,8–83,5	<0,001*
Мочевина	4,4	3,7–5,0	2,1–8,9	4,9	3,9–7,6	2,6–69,4	0,001*
Общий билирубин	7,9	5,7–10,7	2,5–28,2	9,7	7,0–13,7	2,6–64,4	0,008*
Холестерин	4,4	3,7–5,1	2,7–7,7	3,9	3,5–4,7	1,7–9,1	0,085
Глюкоза	5,1	4,7–5,8	2,49–15,70	5,3	4,5–6,6	1,2–21,9	0,330
Креатинин	78	71–87	9,4–116,0	85	73–104	46,0–311,0	0,012*
СРБ	2,5	0,8–5,3	0,16–23,50	9,1	3,1–24,8	0,29–257,10	<0,001*

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

гепатоцитов и повышению уровня печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) в крови или появлению синдрома цитолиза. Более 20 публикаций сообщили об аномальных уровнях аминотрансфераз у пациентов с коронавирусной инфекцией [21]. По данным систематического обзора и мета-анализа, повышение АСТ зарегистрировано в 33,3% и АЛТ — в 24,1% случаев [21]. В исследовании Chen et al. сообщалось об отклонениях от нормируемых показателей уровней альбумина и лактатдегидрогеназы у 98 и 76% пациентов соответственно [22]. Основными механизмами повреждения печени авторы считали как прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2 на клетки печени в связи с проникновением вируса в гепатоциты, так и вариант иммунного воспаления (цитокиновый «шторм» в рамках системной воспалительной реакции) или результат лекарственно-индуцированного поражения печени вследствие применения для лечения инфекции препаратов с потенциальным гепатотоксичным действием [21].

Более редким, но возможным органом-мишенью для SARS-CoV-2 гипотетически считается поджелудочная железа. В исследовании F. Liu et al., в котором участвовал 121 пациент с COVID-19 (46 женщин, 75 мужчин), было установлено, что при заболевании легкой степени тяжести регистрировалось увеличение уровней липазы и амилазы у 1,85%, тогда как при болезни средней или тяжелой степени повышение амилазы было выявлено у 17,91%, липазы — у 16,41% участников исследования. По данным компьютерной томографии, у 5 пациентов

(7,46%) с тяжелым течением болезни были выявлены изменения в поджелудочной железе в виде увеличения ее размеров, дилатации главного протока, но без острого некроза паренхимы [23]. Среди патогенетических механизмов поражения поджелудочной железы обсуждаются как прямое цитопатическое повреждение вирусом клеток железы, так и опосредованное действие через развитие системной воспалительной реакции либо аутоиммунный клеточный ответ [24]. При этом не исключается роль лекарственного воздействия у данной категории больных, что требует дополнительного изучения этого вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, следует отметить, что симптомы поражения желудочно-кишечного тракта могут являться значимыми параметрами для диагностики коронавирусной инфекции, а пациенты с такими клиническими проявлениями должны подлежать обследованию на COVID-19. В исследовании были определены основные лабораторные маркеры, ассоциированные с развитием заболевания средней и тяжелой степени (АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, общий белок, мочевина, билирубин, креатинин, СРБ), что может быть использовано в клинической практике при ведении пациентов с COVID-19.

Участие авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гоми Р., Асгари Н., Хаджихейдари А., Эстеки Р., Бйабанаки Ф., Насиринасаб Ф. Пандемия COVID-19: систематический обзор современных данных. *Инфекция и иммунитет* 2020; 10(4): 655–663, <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TCP-1508>. Ghomi R., Asgari N., Hajjheydari A., Esteki R., Biyabanaki F., Nasirinasab F. The COVID-19 pandemic: a systematic review of the current evidence. *Infektsiya i immunitet* 2020; 10(4): 655–663, <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TCP-1508>.
2. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет* 2020; 10(3): 421–445, <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473>. Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Infektsiya i immunitet* 2020; 10(3): 421–445, <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473>.
3. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернявская О.П., Полежаева Н.А. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2020; 19(2): 4–12, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>. Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernyavskaya O.P., Polezhaeva N.A. Pandemic COVID-19. Prevention measures in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika* 2020; 19(2): 4–12, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>.
4. Коронавирус. Онлайн-карта распространения коронавирусной инфекции. URL: <https://coronavirus-monitor.ru/> (дата обращения: 01.07.2021). *Koronavirus. Onlayn-karta rasprostraneniya koronavirusnoy infektsii* [The coronavirus. Online map of the spread of coronavirus infection]. URL: <https://coronavirus-monitor.ru/> (accessed: 01.07.2021).
5. Wang X., Liu W., Zhao J., Lu Y., Wang X., Yu C., Hu S., Shen N., Liu W., Sun Z., Li W. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. *J Hosp Infect* 2020; 105(3): 399–403, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.019>.
6. Calò F., Russo A., Camaioni C., De Pascalis S., Coppola N. Burden, risk assessment, surveillance and management of SARS-CoV-2 infection in health workers: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9(1): 139, <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00756-6>.
7. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W., Duan G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12(4): 372, <https://doi.org/10.3390/v12040372>.
8. Liu X., Liu C., Liu G., Luo W., Xia N. COVID-19: progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics* 2020; 10(17): 7821–7835, <https://doi.org/10.7150/thno.47987>.
9. Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; 35(5): 1545–1549, <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>.
10. Chakraborty C., Sharma A.R., Sharma G., Bhattacharya M., Lee S.S. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(7): 4016–4026, https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20871.
11. Trottein F., Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep* 2020; 32(3): 107915, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107915>.
12. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020; 158(6): 1518–1519, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
13. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R., Ng Y.Y., Chu M.Y., Chung T.W.H., Tam A.R., Yip C.C.Y., Leung K.H., Fung A.Y., Zhang R.R., Lin Y., Cheng H.M., Zhang A.J.X., To K.K.W., Chan K.H., Yuen K.Y., Leung W.K. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 81–95, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>.
14. Agyeman A.A., Chin K.L., Landersdorfer C.B., Liew D., Ofori-Asenso R. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(8): 1621–1631, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030>.
15. Kirwan R., McCullough D., Butler T., Perez de Heredia F., Davies I.G., Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience* 2020; 42(6): 1547–1578, <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00272-3>.
16. Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020; 33(4): 355–365, <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0506>.
17. Parasa S., Desai M., Thoguluva Chandrasekar V., Patel H.K., Kennedy K.F., Roesch T., Spadaccini M., Colombo M., Gabbiadini R., Artifon E.L.A., Repici A., Sharma P. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3(6): e2011335, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11335>.
18. Шептулин А.А. Диарея у пациентов с инфекцией COVID-19. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2020; 30(6): 51–56, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-51-56>. Sheptulin A.A. Diarrhoea in patients with COVID-19. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2020; 30(6): 51–56, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-51-56>.
19. Mao R., Qiu Y., He J.-S., Tan J.-Y., Li X.-H., Liang J., Shen J., Zhu L.-R., Chen Y., Iacucci M., Ng S.C., Ghosh S., Chen M.-H. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(7): 667–678, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6).
20. Схиртладзе М.Р., Тимофеева А.А., Буеверова Е.Л., Аладин М.Н., Рзаев Р.Т. Боль в животе как первое проявление новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*

2020; 30(6): 57–62, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-57-62>. Skhirtladze M.R., Timofeeva A.A., Bueverova E.L., Aladin M.N., Rzaev R.T. Abdominal pain as first manifestation of new coronavirus infection COVID-19. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2020; 30(6): 57–62, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-57-62>.

21. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: the current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(5): 509–519, <https://doi.org/10.1177/2050640620924157>.

22. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507–513, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

23. Liu F., Long X., Zhang B., Zhang W., Chen X., Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(9): 2128–2130.e2, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>.

24. Бордин Д.С., Кирюкова М.А., Шенгелия М.И., Колбасников С.В. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения. *Эффективная фармакотерапия* 2020; 16(15): 12–16, <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-12-16>. Bordin D.S., Kiryukova M.A., Shengelia M.I., Kolbasnikov S.V. COVID-19 and gastrointestinal tract. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2020; 16(15): 12–16, <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-12-16>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Т.А. Платонова, к.м.н., заведующий эпидемиологическим отделом — врач-эпидемиолог ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург;

А.А. Голубкова, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва;

М.С. Скляр, д.м.н., генеральный директор ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург;

С.С. Смирнова, к.м.н., руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

М.В. Чикунова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

Е.А. Карбовнича, заведующий клинико-диагностической лабораторией ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург;

А.Д. Никитская, врач-эпидемиолог ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова».

Для контактов: Платонова Татьяна Александровна, e-mail: fill.1990@inbox.ru

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

УДК 616–005
14.01.05 — кардиология
Поступила 20.10.2021

Н. Д. Кобзева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель — изучение особенностей развития фатальных и нефатальных сосудистых событий у больных с периферическим атеросклерозом в ходе 3-летнего проспективного наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включено 519 пациентов с поражением различных сосудистых бассейнов, находившихся на лечении в профильных отделениях, из них 360 мужчин (69,4%), 159 женщин (30,6%). Средний возраст больных составил $60,0 \pm 8,7$ года.

Всем пациентам были проведены стандартные биохимические исследования и комплекс инструментальных исследований, в том числе коронароангиография, ангиография почечных, сонных и артерий нижних конечностей.

Результаты. Проведена оценка влияния поражения различных сосудистых бассейнов на риск развития сосудистых событий. В ходе проспективного наблюдения у 123 пациентов (28,9%) отмечены фатальные и нефатальные сосудистые события в отдаленном периоде, нефатальные сосудистые события верифицированы у 81 человека (19,2%), фатальные — у 42 (10,1%).

Заключение. Установлены корреляционные связи между поражением периферических сосудов и риском развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в отдаленном периоде.

Ключевые слова: периферический атеросклероз; атеросклероз артерий нижних конечностей; атеросклероз сонных артерий; проспективное наблюдение.

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF FATAL AND NON-FATAL VASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ATHEROSCLEROSIS

N. D. Kobzeva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

The aim is to study the features of the development of fatal and non-fatal vascular events in patients with peripheral atherosclerosis during a 3-year prospective follow-up.

Materials and methods. The study included 519 patients with lesions of various vascular basins, being treated in specialized departments, including 360 men (69.4%), 159 women (30.6%). The average age of the patients was 60.0 ± 8.7 years.

All patients underwent standard biochemical studies and a set of instrumental studies, including coronary angiography, angiography of the renal, carotid and lower extremity arteries.

Results. The assessment of the influence of damage to various vascular basins on the risk of developing vascular events was carried out. In the course of prospective follow-up, 123 patients (28.9%) had fatal and non-fatal vascular events in the long-term period, non-fatal vascular events were verified in 81 patients (19.2%), fatal — in 42 (10.1%).

Conclusion. The correlations between peripheral vascular lesions and the risk of fatal and non-fatal vascular events in the long-term period have been established.

Key words: peripheral atherosclerosis; atherosclerosis of the arteries of the lower extremities; atherosclerosis of the carotid arteries; prospective observation.

ВВЕДЕНИЕ

В основе развития большинства сердечно-сосудистых заболеваний лежит атеросклероз, который в течение многих лет может протекать бессимптомно и, как правило, уже достаточно выражен к моменту проявления клинической симптоматики [1]. Одной из основных его характеристик выступает мультифокальность поражения с одновременным вовлечением одного или нескольких сосудистых бассейнов. Согласно данным ряда авторов, комбинации атеросклеротического процесса с вовлечением коронарных, сонных артерий и артерий нижних конечностей отмечаются в 30–65% случаев [2]. На сегодняшний день установлено, что атеросклеротическое поражение одного сосудистого бассейна является фактором риска развития поражения других бассейнов [3].

При этом наличие мультифокального атеросклероза рассматривается как отдельный критерий неблагоприятного отдаленного прогноза [4]. Стоит отметить, что даже при бессимптомном атеросклеротическом поражении нескольких сосудистых территорий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности достаточно высок [5]. На сегодняшний день актуальным представляется изучение прогностической значимости различных вариантов поражения периферических артерий с необходимым условием внедрения в клиническую практику.

Необходима точная оценка сердечно-сосудистых рисков для принятия клинических решений и выбора соответствующих персонализированных стратегий, в отношении как первичной, так и вторичной профилактики событий и неблагоприятных исходов [6].

Целью данного исследования явилось изучение особенностей развития фатальных и нефатальных сосудистых событий у больных с периферическим атеросклерозом в ходе 3-летнего проспективного наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 519 больных с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов, находившихся на лечении в профильных отделениях Ростовской областной клинической больницы. Из них 360 мужчин (69,4%), 159 женщин (30,6%). Средний возраст больных составил $60,0 \pm 8,7$ года.

Всем пациентам были проведены стандартные биохимические исследования, комплекс инструментальных исследований, включающий ЭКГ, холтер-ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца, ультразвуковое исследование почек, сонных артерий, коронароангиографию, ангиографию почечных, сонных и артерий нижних конечностей.

В ходе второго этапа исследования (3-летнее проспективное наблюдение) проводился телефонный

опрос пациентов с целью выявления частоты развития конечных точек.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью набора прикладных статистических программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). С целью оценки типа распределения данных применяли анализ Колмогорова–Смирнова, при значениях $p > 0,05$ распределение считали не отличающимся от нормального.

Описательную статистику применяли с определением следующих особенностей: данные представляли в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение) при нормальном распределении и в виде $Me [Q1; Q3]$ (Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартили) при ненормальном распределении. При нормальном распределении выборки при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального — критерии Манна–Уитни и χ^2 или тест Левена с определением F . Также применялся логистический регрессионный анализ с расчетом относительных рисков (OR) и определением χ^2 , связь считалась статистически значимой при значении $p < 0,05$.

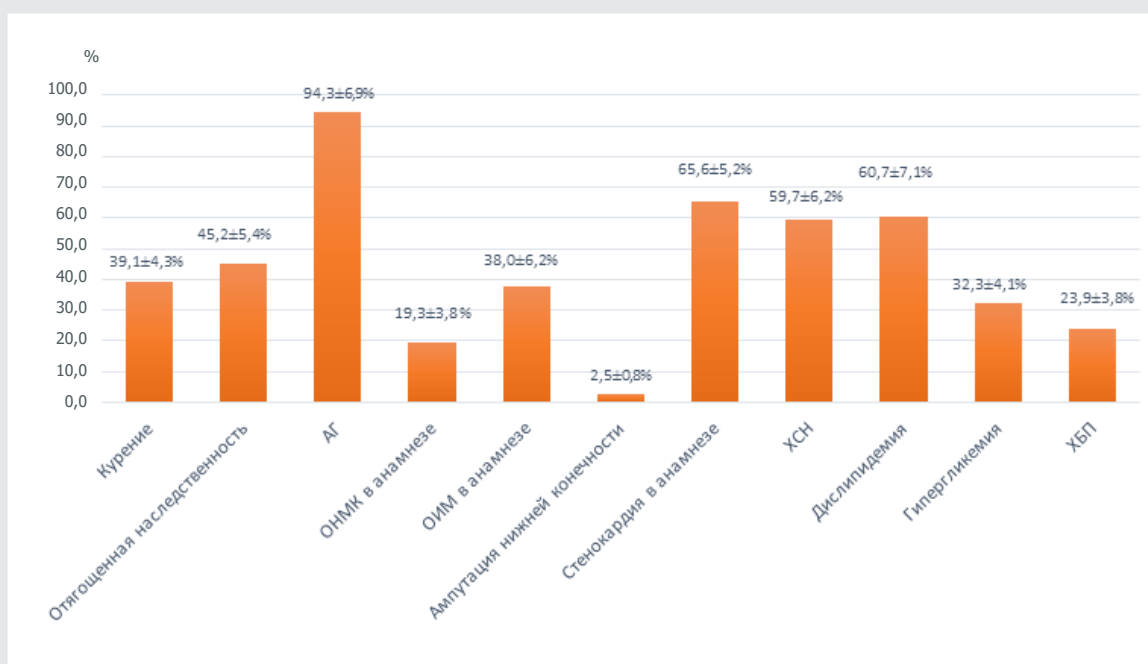
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день более 200 миллионов человек во всем мире имеют заболевания периферических артерий, при этом более чем у 50% лиц отмечаются ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания [7]. Не вызывает сомнения тот факт, что пациенты с заболеванием периферических артерий имеют повышенный риск сердечно-сосудистых событий [8]. По данным международного регистра REACH, сердечно-сосудистый риск лиц с заболеванием периферических артерий был равен таковому у пациентов, перенесших острый коронарный синдром.

Отмечено, что, если помимо основной патологии была выявлена артериальная гипертензия, риск развития инфаркта миокарда и инсульта достоверно возрастал по сравнению с больными без артериальной гипертензии [9].

По данным анализа литературы, независимыми предикторами острого инфаркта миокарда являются возраст старше 65 лет, сахарный диабет, ОНМК и ИМ в анамнезе, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, стенокардия в анамнезе и уровень креатинина выше $1,3 \text{ мг/дл}$ [10].

Анализ полученного фактического материала показал (см. рисунок), что курение отмечено у 188 пациентов, отягощенная наследственность наблюдалась у 219 лиц, артериальной гипертензией страдали 502 пациента, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе присутствовало у 94



Клиническая характеристика пациентов

больных, острый инфаркт миокарда в анамнезе верифицирован у 202 пациентов.

Анализируя значения клинических показателей, отметили, что средний возраст дебюта артериальной гипертонии у больных исследуемой группы составил 50,5 [45;55] лет, при этом средние значения САД были 130,0 [130;145] мм рт.ст., ДАД — 80,0 [80;90] мм рт.ст.

Длительность сахарного диабета (СД) у пациентов равнялась 5,0 [2,0;10,0] лет, при этом возраст дебюта СД — 55,0 [50;61] лет. Среднее значение общего холестерина составило 4,74 [3,96;5,69] ммоль/л, глюкозы крови — 5,3 [4,8;6,1] ммоль/л, креатинин был равен 90,0 [79;102] мкмоль/л, СКФ (СКД-EPI) — 73,9±18,2 мл/мин/1,73 м² (табл. 1).

Анализ данных литературы позволил отметить, что в исследовании CAPRIE атеросклеротическое поражение трех сосудистых бассейнов определено в 3,3% случаев. Сочетание поражения «коронарные артерии + артерии нижних конечностей» встречалось у 11,9% пациентов, «брахиоцефальные артерии + коронарные артерии» — у 7,3% лиц, «брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей» — у 3,8% больных [11].

Согласно полученным нами данным, поражение одного сосудистого бассейна наблюдалось у 258 больных (49,5%), поражение двух сосудистых бассейнов — у 170 пациентов (32,8%), трех — у 85 (16,5%), четырех — у 6 больных (1,2%).

При анализе нами выделены наиболее частые комбинации атеросклеротического поражения:

коронарные артерии + почечные артерии — 82 пациента (15,9%);

коронарные артерии + брахиоцефальные артерии — 70 больных (13,4%);

коронарные артерии + артерии нижних конечностей — 5 лиц (0,9%);

артерии нижних конечностей + брахиоцефальные артерии — 12 пациентов (2,3%);

брахиоцефальные артерии + почечные артерии — 2 больных (0,4%);

коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей — 77 лиц (14,8%);

брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей + почечные артерии — 2 больных (0,4%);

коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + почечные артерии — 7 пациентов (1,3%);

коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей + почечные артерии — 6 больных (1,2%).

В ходе второго этапа работы было отмечено, что у 123 пациентов (28,9%) отмечались фатальные и нефатальные сосудистые события (НФСС+ФСС) в отдаленном периоде. Причем нефатальные сосудистые события верифицированы у 81 человека (19,2%), фатальные — у 42 (10,1%).

В масштабном исследовании CRUSADE пациенты были разделены на группы в зависимости от отсутствия или наличия одно-, двух- и трехсосудистого атеросклеротического поражения. Поражение одного сосудистого бассейна выявлено в 38,3%, двух — в 11,2% и трех — в 1,6% случаев. Было показано, что

увеличение риска ишемических исходов, в том числе смертельных, имело неотъемлемую связь с числом пораженных сосудистых бассейнов. Отмечен тот факт, что более половины пациентов с мультифокальным атеросклерозом страдали сахарным диабетом [12].

В исследовании AGATHA выявлено, что 65,2% больных имели поражение одного сосудистого бассейна, наиболее распространенными факторами риска фатальных сосудистых событий были определены артериальная гипертензия, СД-2 и дислипидемия [13].

При этом атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей часто сочетается с цереброваскулярной болезнью и может служить предиктором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. S.H. Meves с соавт. наглядно продемонстрировали, что, наряду с возрастом старше 65 лет, ОНМК в анамнезе и СД, поражение артерий нижних конечностей было существенным независимым предиктором развития ишемического инсульта [14].

При проведении корреляционного анализа нами установлены связи между комбинациями атеросклеротического поражения сосудистых бассейнов и развитием сердечно-сосудистого события. Так, слабая положительная связь выявлена между развитием фатальных и нефатальных сосудистых событий и следующими вариантами атеросклеротического поражения (табл. 3):

коронарные артерии + брахиоцефальные артерии;
коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей;
коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + почечные артерии.

Таблица 1

Клинические показатели группы обследования

Показатель	Значение, М±SD, Me [Q1; Q3]
Возраст, лет	60,0±8,7
Возраст дебюта АГ, лет	50,5 [45,0;55,0]
Длительность АГ, лет	8,0 [5,0;15,0]
САД, мм рт.ст.	130,0 [130,0;145,0]
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [80,0;90,0]
Пульсовое давление, мм рт.ст.	50,0 [50,0;60,0]
HbA1c, %	8,15±2,18
Длительность СД, лет	5,0 [2,0;10,0]
Возраст дебюта СД, лет	55,0 [50,0;61,0]
ИМТ, кг/м ²	28,6 [25,7;31,7]
Возраст дебюта ОНМК, лет	57,0 [52,0;63,0]
Возраст дебюта ОИМ, лет	55,0 [49,0;62,5]
Длительность стенокардии, лет	3,5 [1,0;7,0]
Возраст дебюта стенокардии, лет	55,0 [50,0;62,0]
ОХС, ммоль/л	4,74 [3,96;5,69]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,29
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,67 [3,00;4,73]
ИА (индекс атерогенности)	3,70 [2,66;4,59]
ТАГ (триацилглицериды), ммоль/л	1,49 [1,17;2,19]
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3 [4,8;6,1]
Креатинин, мкмоль/л	90,0 [79,0;102,0]
Мочевина, ммоль/л	5,6 [4,5;7,0]
СКФ (СКД-ЕPI), мл/мин/1,73 м ²	73,9±18,2
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	74,3±19,2

Таблица 3

Корреляционные связи (r Спирмена) между комбинациями атеросклеротического поражения сосудистых бассейнов и развитием сердечно-сосудистого события

Комбинации атеросклеротического поражения	НФСС	ФСС	НФСС+ФСС
Коронарные артерии (КА)	-0,12*	-0,05	-0,16*
Брахиоцефальные артерии (БЦА)	-0,02	-0,06	-0,07
Почечные артерии (ПА)	0,10*	-0,01	-0,07
Артерии нижних конечностей (АНК)	-0,03	-0,02	-0,04
КА + ПА	0,01	-0,01	-0,01
КА + БЦА	0,04	0,09	0,10*
КА + АНК	-0,04	-0,02	-0,05
АНК + БЦА	0,01	-0,03	-0,01
БЦА + ПА	-0,02	-0,01	-0,03
КА + БЦА + АНК	0,15*	0,01	0,14*
КА + БЦА + ПА	0,05	0,11*	0,12*
КА + БЦА + АНК + ПА	-0,03	0,09	0,03

* — $p < 0,05$.

Слабая положительная связь отмечена между развитием нефатальных сосудистых событий и атеросклеротическим поражением почечных артерий, а также комбинацией «коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей» (см. табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ частоты встречаемости различных комбинаций атеросклеротического поражения у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска. Верифицированы наиболее часто встречающиеся комбинации сосудистого поражения, такие как «коронарные артерии + почечные артерии», «коронарные артерии + брахиоцефальные артерии», «коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей». Сопоставление полученных нами данных и результатов современной литературы позволило выявить отличия в отношении встречаемости атеросклеротического поражения двух и трех сосудистых бассейнов. Это вполне объяснимо, так как в ходе исследований авторы использовали разнообразные учетные критерии поражения сосудистых бассейнов, а именно: одни опирались на метод оценки клиники ишемии, другие — на оценку протоколов распространенности процесса в скрининговом порядке, третьи пользовались способом оценки значения лодыжечно-плечевого индекса.

Также нами были установлены корреляционные связи между поражением периферических сосудов и риском развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в отдаленном периоде.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lazzeroni D., Coruzzi P. Risk stratification in secondary cardiovascular prevention. *Minerva Cardioangiol* 2018; 66(4): 471–476, <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.18.04648-0>.
2. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2018; 23(6): 7–122, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2018; 23(6): 7–122, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
3. Bonaca M.P. Polyvascular disease and risk: when two is not better than one. *Vasc Med* 2018; 23(6): 531–513, <https://doi.org/10.1177/1358863X18796936>.
4. Gutierrez J.A., Mulder H., Jones W.S., Rockhold F.W., Baumgartner I., Berger J.S., Blomster J.I., Fowkes F.G.R., Held P., Katona B.G., Mahaffey K.W., Norgren L., Hiatt W.R., Patel M.R. Polyvascular disease and risk of major adverse

cardiovascular events in peripheral artery disease: a secondary analysis of the EUCLID trial. *JAMA Netw Open* 2018; 1(7): e185239, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5239>.

5. Zhang Q., Wang A., Zhang S., Li N., Chen S., Zhang Y., Zhou Y., Wu S., Zhao X. Asymptomatic polyvascular disease and the risks of cardiovascular events and all-cause death. *Atherosclerosis* 2017; 262: 1–7, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.015>.

6. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз? *Медицинский совет* 2018; 16: 32–38, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-32-38>. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. A patient with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. How to optimize the prognosis? *Meditsinskiy sovet* 2018; 16: 32–38, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-32-38>.

7. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.-P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39(9): 763–816, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.

8. Zhao S., Zhao H., Wang L., Du S., Qin Y. Education is critical for medication adherence in patients with coronary heart disease. *Acta Cardiol* 2015; 70(2): 197–204, <https://doi.org/10.1080/ac.70.2.3073511>.

9. De Smedt D., Kotseva K., De Bacquer D., Wood D., De Backer G., Dallongeville J., Seppo L., Pajak A., Reiner Z., Vanuzzo D., Georgiev B., Gotcheva N., Annemans L. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2865–2872, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs210>.

10. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.-T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D., Lochen M.-L., Lollgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group. 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 and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.

11. Tehan P.E., Santos D., Chuter V.H. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med* 2016; 21(4): 382–389, <https://doi.org/10.1177/1358863X16645854>.

12. Desai A.S., Toto R., Jarolim P., Uno H., Eckardt K.U., Kewalramani R., Levey A.S., Lewis E.F., McMurray J.J., Parving H.H., Solomon S.D., Pfeffer M.A. Association between cardiac biomarkers and the development of ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(5): 717–728, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.05.020>.

13. Mahmodi M., Curzen N., Gallagher P.J. Atherosclerosis: the role of inflammation and infection. *Histopathology* 2007; 50(5): 535–546, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02503.x>.

14. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Бондаренко О.Н., Ситкин И.И., Прякина К.Ю., Митиш В.А., Доронина Л.П. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет* 2011; 14(1): 74–80, [https://doi.org/10.14341/2072-0351-](https://doi.org/10.14341/2072-0351-6253)

6253. Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Bondarenko O.N., Sitkin I.I., Pryakhina K.Yu., Mitish V.A., Doronina L.P. Arterial diseases of lower extremities in diabetic patients: current state and prospects of therapy. *Sakharni diabet* 2011; 14(1): 74–80, <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6253>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Н.Д. Кобзева, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Кобзева Наталия Дмитриевна,
e-mail: kobzeva.nataliya1@gmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ЗНАЧЕНИЕ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-1 И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

УДК 616.12–008.046–092; 616.379–008.64

14.01.05 — кардиология

Поступила 21.09.2021

Л. С. Ефремова, Л. В. Васильева, Е. В. Гостева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России

У больных сахарным диабетом (СД) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) для диагностики прогрессирования ХСН может использоваться определение сывороточных уровней биомаркеров: тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО α).

Цель: оценить взаимосвязь между сывороточными уровнями ТИМП-1, ФНО α и тяжестью проявления ХСН, ассоциированной с СД.

Материалы и методы. Обследовано 25 мужчин и 22 женщины с диагнозом ХСН и СД в возрасте от 46 до 73 лет, с I, II и III функциональным классом ХСН, с промежуточной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка по данным эхокардиографии (ФВ 40–49%). Контрольную группу составили 16 человек. Всем больным проведено общеклиническое и биохимическое исследование.

Выделены 2 группы: больные с ХСН, СД и перенесенным инфарктом миокарда ($n=26$), и больные с ХСН и СД ($n=21$). Проведено исследование сывороточных уровней ТИМП-1 и ФНО α методом ИФА.

Для статистического анализа использовалась программа Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение уровня биомаркеров по сравнению с контрольной группой и нарастание их содержания по мере увеличения ФК ХСН. Сывороточный уровень ТИМП-1 у больных с СД и I ФК ХСН превышал таковой в контрольной группе в 1,4 раза, у больных со II ФК — в 1,8 раза, а с III ФК — в 2,5 раза. Уровень ФНО α у больных с СД и I ФК ХСН был выше контрольной группы в 2,7 раза, у больных со II ФК — в 3,9 раза, а с III ФК — в 4,6 раза. Сывороточные уровни биомаркеров были статистически значимо повышены у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой: ТИМП-1 — в 1,8 раза, ФНО α — в 2,3 раза.

Выводы. ТИМП-1 индуцируется в ответ на экспрессию металлопротеиназ, которые разрушают коллаген во внеклеточном матриксе. Высокие сывороточные уровни ТИМП-1 и ФНО α у больных ХСН и СД с увеличением ФК ХСН можно использовать для диагностики прогрессирования ХСН у больных СД. Возрастание уровней ТИМП-1 и ФНО α в крови у пациентов с ХСН и СД, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с больными ХСН и СД, можно использовать для диагностики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСН и СД.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет; патогенез; биомаркеры; эндотелиальная дисфункция.

SIGNIFICANCE OF TISSUE INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES-1 AND TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA FOR DIAGNOSING THE PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

L.S. Efremova, L.V. Vasilieva, E.V. Gosteva

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

The aim is to assess the relationship between serum levels of TIMP-1, TNF α and the severity of CHF associated with diabetes.

Materials and methods. We examined 25 men and 22 women with a diagnosis of CHF and DM aged 46 to 73 years, with I, II and III functional class of CHF, with an intermediate ejection fraction (EF) of the left ventricle according to echocardiography (EF 40–49%). The control group consisted of 16 people. Every patient underwent general clinical and biochemical research.

Two groups were identified: the patients with CHF, diabetes mellitus and previous myocardial infarction ($n=26$), and patients with CHF and diabetes mellitus ($n=21$). The study of serum levels of TIMP-1 and TNF α was carried out using ELISA.

Statistica 10.0 software was used for statistical analysis. The differences were considered statistically significant at $p<0.05$.

Results. A statistically significant increase in the level of biomarkers in comparison with the control group and an increase in their content with an increase in the FC of CHF were revealed. The serum level of TIMP-1 in patients with diabetes mellitus and FC I of CHF was 1.4 times higher than that in the control group, 1.8 times in patients with FC II, and 2.5 times in those with FC III. The level of TNF α in patients with diabetes mellitus and FC I of CHF was 2.7 times higher than in the control group, 3.9 times in patients with FC II, and 4.6 times in those with FC III. Serum levels of biomarkers were statistically significantly increased in patients of group 1 compared with group 2: TIMP — 1 - 1.8 times, TNF α — 2.3 times.

Conclusions. TIMP-1 is induced in response to the expression of metalloproteinase, which degrade collagen in the extracellular matrix. High serum levels of TIMP-1 and TNF α in patients with CHF and diabetes mellitus with an increase in CHF FC can be used to diagnose the progression of CHF in patients with diabetes. The increase in TIMP-1 and TNF α levels in the blood in patients with CHF and DM having had myocardial infarction, compared with patients with CHF and DM, can be used to diagnose adverse cardiovascular events in patients with CHF and DM.

Key words: chronic heart failure; diabetes mellitus; pathogenesis; biomarkers; endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной медико-социальной проблемой в связи с высокой распространенностью заболевания, частыми повторными госпитализациями пациентов и высоким уровнем смертности [1]. Рост заболеваемости и распространенности ХСН во всем мире объясняется улучшением диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, увеличением продолжительности жизни населения, а также возрастанием распространенности факторов риска сердечной недостаточности, таких как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение [2, 3]. В Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, распространенность ХСН I–IV функционального класса в популяции составила 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек), распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [4, 5].

Наличие у пациентов с ХСН коморбидной патологии ухудшает прогноз. Наиболее значимой ко-

морбидной патологией является сахарный диабет (СД), который среди этиологических факторов ХСН делит 3–4-е место наряду с хронической обструктивной болезнью легких [6]. Сахарный диабет значительно отягощает течение ХСН и одновременно является фактором риска ее развития [6]. Ранняя диагностика ХСН у таких больных может предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений, сократить инвалидизацию и смертность. Поэтому актуальны вопросы сопряженного течения ХСН и СД, выявление роли биомаркеров в развитии этой коморбидной патологии и ранней диагностике осложнений.

В патогенезе ХСН и СД важную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая поддерживается хроническим воспалением и индукцией провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей — альфа (ФНО α). Повышение концентрации ФНО α в крови сопровождается развитием оксидативного стресса, процессами апоптоза кардиомиоцитов и прогрессированием хронической сердечной недостаточности [7]. Гиперэкспрессия ФНО α индуцирует синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), которые, активируясь, вызывают деструкцию коллагена

внечелочного матрикса, ремоделирование и дисфункцию миокарда. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) оказывает регулирующее воздействие на активность ММП и на процессы коллагенообразования во внеклеточном матриксе [8].

При сочетанном течении ХСН и сахарного диабета ТИМП-1, способствуя развитию фиброза и дисфункции миокарда, участвует в поддержании эндотелиальной дисфункции и прогрессировании ХСН у больных сахарным диабетом [9]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение содержания в крови ТИМП-1 и ФНО α для диагностики прогрессирования ХСН у больных сахарным диабетом. При этом актуально изучение содержания этих биомаркеров у пациентов с промежуточной ФВ, которые составляют значительную часть пациентов с ХСН и СД, по данным исследований, до 20% всех больных с хронической сердечной недостаточностью [10, 11].

Цель исследования — оценить взаимосвязь между сывороточными уровнями тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, фактора некроза опухоли α и тяжестью проявления ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 47 пациентов, из них 25 мужчин (53,2%) и 22 женщины (46,8%) с диагнозом ХСН и СД в возрасте от 46 до 73 лет (средний возраст 64 ± 4 года). Для определения функционального класса (ФК) ХСН применялась классификация NYHA с использованием теста с шестиминутной ходьбой. ХСН I функционального класса диагностирована у 13 больных (27,6%), II ФК — у 18 пациентов (38,3%), III ФК — у 16 больных (34,1%). У всех включенных в исследование пациентов имелся сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации. Контрольную группу составили 16 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми больными, без клинических и лабораторных проявлений ХСН и СД.

У всех больных получено информированное согласие на проведение исследования. Критериями включения больных в исследование стали возраст старше 18 лет, наличие подтвержденных диагнозов ХСН I, II, III ФК и СД 2-го типа, промежуточная фракция выброса (ФВ) левого желудочка по данным эхоКГ (ФВ ЛЖ 40–49%), а также перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе давностью более 6 мес. Критериями исключения являлись наличие острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда в анамнезе давностью менее 6 мес, ХСН IV ФК по классификации NYHA, сохраненная ФВ ЛЖ (50% и выше) и сниженная ФВ ЛЖ (менее 40%) по данным эхоКГ, наличие острых инфекционных заболеваний, алкоголизма, психических заболеваний.

Всем пациентам, включенным в исследование, проведено общеклиническое обследование, биохимическое исследование крови с определением показателей углеводного и липидного обмена. Оценка сывороточных концентраций ФНО α и ТИМП-1 проводилась методом ИФА с помощью системы «Вектор-Бэст» (Россия) для ФНО- α и *Cloud-Clone Corp.* (Китай) для ТИМП-1. Референсные значения ФНО α 0–8,1 пг/мл, ТИМП-1 720–830 нг/мл.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0. Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении либо как медиану и интерквартильные интервалы ($Me [Q25; Q75]$) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерии Манна–Уитни) статистики. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении сывороточных уровней ФНО α и ТИМП-1 у больных ХСН и СД (табл. 1) было выявлено статистически значимое повышение содержания этих биомаркеров по сравнению с контрольной группой.

Уровень ФНО α по мере увеличения функционального класса ХСН статистически значимо возрастал: у больных с СД и I ФК ХСН этот уровень был в 2,7 раза выше, а у пациентов со II ФК ХСН — в 3,9 раза выше, чем в группе контроля. В крови больных с СД и III ФК ХСН уровень ФНО α был выше контрольной группы в 4,6 раза и выше, чем у больных с I ФК ХСН, в 1,7 раза.

Содержание ТИМП-1 в крови у больных СД и I ФК ХСН было в 1,4 раза выше, а у больных со II ФК ХСН — в 1,8 раза выше, чем в группе контроля, и в 1,3 раза выше, чем у больных с I ФК. Содержание ТИМП-1 в крови больных с СД и III ФК ХСН превышало таковое в контрольной группе в 2,5 раза.

Затем все пациенты были разделены на две группы. 1-я группа — больные с ХСН, сахарным диабетом и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе — 26 человек (55,3%); 2-я группа — больные с ХСН и сахарным диабетом, 21 человек (44,7%).

Исследование сывороточных уровней ФНО α и ТИМП-1 выявило статистически значимое повышение содержания этих биомаркеров у больных ХСН и сахарным диабетом, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с группой пациентов с ХСН и СД (табл. 2). Уровень ФНО α в первой группе был в 2,3 раза выше, чем во второй. Уровень ТИМП-1 превышал таковой во 2-й группе в 1,8 раза.

Таблица 1

Содержание ФНО α и ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов с ХСН и сахарным диабетом в зависимости от функционального класса ХСН (Ме [Q25; Q75])

Показатель	ФНО α , пг/мл	ТИМП-1, нг/мл
I ФК ХСН, n=13 (27,6%)	18,4 (13,2–28,7)*	1046,9 (941,6–1316,2)*
II ФК ХСН, n=18 (38,3%)	26,5 (19,1–42,8)*	1358,2 (983,2–1894,5)*
III ФК ХСН, n=16 (34,1%)	31,3 (19,4–67,2)*	1872,6 (1334,5–1928,3)*
Контрольная группа, n=16	6,8 (2,6–11,4)	738,8 (641,6–863,4)

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Таблица 2

Содержание ФНО α и ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов в группе больных с ХСН и сахарным диабетом, перенесших инфаркт миокарда, и в группе больных с ХСН и сахарным диабетом (Ме [Q25; Q75])

Показатель	ХСН+СД+ИМ, n=26 (55,3%)	ХСН+СД, n=21 (44,7%)	Контрольная группа, n=16
ФНО α , пг/мл	65,7 (29,6–69,5)*	28,6 (13,2–41,4)	6,8 (2,6–11,4)
ТИМП-1, нг/мл	2426,3 (1302,6–2504,8)*	1372,5 (941,6–1828,3)	738,8 (641,6–863,4)

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов с ХСН и СД.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное в нашем исследовании значительное повышение сывороточного уровня ФНО α с увеличением функционального класса ХСН у больных с ХСН и СД отражает важную роль этого цитокина в механизмах прогрессирования сердечной недостаточности при сопряженном течении ХСН и сахарного диабета. Фактор некроза опухоли α стимулирует выработку интерлейкина-6 и приводит в действие каскад провоспалительных цитокинов, поддерживая хроническое воспаление у больных с ХСН и СД. Повышенный уровень ФНО α является причиной процессов апоптоза эндотелия сосудов, инактивации оксида азота в эндотелии и усугубления эндотелиальной дисфункции. ФНО α активирует синтез NO-синтазы, повышая тем самым содержание в тканях оксида азота. Увеличение количества цитокин-индуцированной формы NO подавляет продукцию эндотелиального оксида азота и способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции [12]. Повышение сывороточного уровня ФНО α способствует образованию свободных радикалов и развитию оксидативного стресса. Взаимодействие супероксид-ионов с оксидом азота приводит к образованию активных окислителей, повреждающих клеточные мембраны и оказывающих цитотоксическое действие [13].

Гиперэкспрессия ФНО α индуцирует процесс апоптоза кардиомиоцитов, что приводит к снижению количества жизнеспособных кардиомиоцитов, угнетению сократительной функции миокарда и прогрессированию ХСН. Признаки апоптоза выявляются как в сосудах, так и в миокардиоцитах в результате воздействия гипоксии, окислительного стресса, при

ишемии миокарда, постинфарктных изменениях, при развитии ХСН [13].

Повышение сывороточного уровня ФНО α коррелирует с функциональным классом ХСН. Установлено, что кардиомиоциты самостоятельно способны продуцировать ФНО α при напряжении стенки миокарда (диастолическом стрессе), причем чем выше уровень конечного диастолического давления в левом желудочке, тем больше производится цитокина [14].

Влияние ФНО α на ремоделирование миокарда связано с активацией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса [8]. В нашем исследовании выявлено закономерное возрастание сывороточных уровней ФНО α с увеличением ФК ХСН. Уровень ФНО α у больных с СД и I ФК ХСН был выше контрольной группы в 2,7 раза, у больных со II ФК ХСН — в 3,9 раза, а с III ФК ХСН — в 4,6 раза. Такая динамика этого биомаркера может быть использована для диагностики прогрессирования ХСН у больных сахарным диабетом.

Усиление секреции ФНО α способствует прогрессированию атеросклероза при СД. Это связано с развитием оксидативного стресса, который на фоне гипергликемии способствует липидной инфильтрации сосудистой стенки, росту атероматозных бляшек с развитием в дальнейшем сосудистых осложнений [15]. Макрососудистые осложнения сахарного диабета, такие как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, становятся основной причиной смерти больных сахарным диабетом [16].

Наличие патогенетической взаимосвязи ХСН и ФНО α выявлено в исследовании SOLVD, установ-

лена корреляция уровня ФНО α в крови пациентов с ХСН с риском смерти. У пациентов ХСН с уровнем ФНО α плазмы крови менее 6,5 пг/мл отмечался лучший прогноз, чем у пациентов с более высоким уровнем [12]. Выявленное в нашем исследовании статистически значимое повышение сывороточного уровня ФНО α в группе больных ХСН и СД, перенесших ИМ, по сравнению с таковым в группе пациентов с ХСН и СД в 2,3 раза дает возможность использовать ФНО α как биомаркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСН и сахарным диабетом.

В патогенезе ХСН наряду с изменениями кардиомиоцитов и их последующим апоптозом важную роль играет нарушение структурного и функционального состояния внеклеточного матрикса, ремоделирование миокарда и формирование фиброза миокарда [17]. При этом отмечается повышение уровня ТИМП-1 в крови больных ХСН с увеличением ФК ХСН, что отражает нарастание нарушений метаболизма внеклеточного матрикса с развитием фиброза миокарда [18]. Возрастание сывороточного уровня ТИМП-1 и ингибирование матриксных металлопротеиназ способствуют усилению синтеза коллагена и накоплению его во внеклеточном матриксе. По мере прогрессирования ХСН ингибирующее действие ТИМП-1 снижается за счет повышения активности ММП и начинают преобладать процессы деструктивного ремоделирования миокарда [17]. При этом деструкция коллагеновой сети миокарда может быть вызвана как факторами, повышающими активность ММП, так и факторами, снижающими фоновую активность их тканевых ингибиторов [19].

У пациентов с СД определяются статистически значимые, более высокие значения ТИМП-1, чем у больных без диабета. ТИМП-1 и ММП участвуют в процессах фиброза и в атероматозных изменениях стенки сосудов [9]. Патогенетической основой этих процессов при СД является повреждающее действие гипергликемии на функцию и метаболизм эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, с развитием их апоптоза, и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [16]. Гипергликемия способствует развитию инсулинорезистентности, которая возрастает при прогрессировании ХСН. Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются атерогенными факторами и потенцируют процессы фиброза во внеклеточном матриксе [20]. Механизмы регуляции экспрессии ТИМП-1 тесно взаимосвязаны с экспрессией провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО α , и регуляторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эти механизмы способствуют процессам ремоделирования миокарда [13].

В нашем исследовании выявлено повышение сывороточного уровня ТИМП-1 по сравнению с контрольной группой и с увеличением ФК ХСН, что обусловлено развитием и прогрессированием процес-

сов ремоделирования и фиброза миокарда у больных ХСН и СД. Содержание ТИМП-1 в сыворотке крови у больных с сахарным диабетом и I ФК ХСН превышало таковое в контрольной группе в 1,4 раза, у больных со II ФК — в 1,8 раза, а с III ФК — в 2,5 раза.

Такое повышение уровня ТИМП-1 в сыворотке крови больных отражает прогрессирование ишемических и постинфарктных изменений в миокарде на фоне сахарного диабета и указывает на нарастание и выраженность процессов коллагенообразования и фиброза миокарда у больных СД с ишемическим и постинфарктным ремоделированием миокарда.

При неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях, таких как инфаркт миокарда, у больных формируется постинфарктный фиброз миокарда, что сопровождается существенным повышением уровня ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов [21]. В нашем исследовании сывороточного уровня ТИМП-1 у пациентов с ХСН и СД, перенесших ИМ, выявлено его статистически значимое повышение в 1,8 раза по сравнению с таковым в группе больных с ХСН и СД, что свидетельствует о нарастании постинфарктных фиброзных изменений в миокарде и дает возможность использовать ТИМП-1 как биомаркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСН и сахарным диабетом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 вырабатывается в ответ на экспрессию металлопротеиназ, которые разрушают коллаген во внеклеточном матриксе. Повышение сывороточных уровней ТИМП-1 и фактора некроза опухоли α у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с увеличением ФК ХСН можно использовать для диагностики прогрессирования ХСН у больных сахарным диабетом.

Возрастание уровней ТИМП-1 и ФНО α в крови у пациентов с ХСН и СД, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с больными ХСН и сахарным диабетом, можно расценивать как маркеры развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН и сахарным диабетом.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(11): 311–374, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. Rossi-

jskij kardiologiceskij zurnal 2020; 25(11): 311–374, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.

2. Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiology Clinic* 2014; 32(1): 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.09.009>.

3. Каграманова С.Р., Чичерина Е.Н. Современное представление о распространенности хронической сердечной недостаточности. *Дальневосточный медицинский журнал* 2019; 3: 96–100, <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2019-3-96-100>. Kagramanova S.R., Chicherina E.N. Contemporary understanding of the prevalence of chronic heart failure. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2019; 3: 96–100, <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2019-3-96-100>.

4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал* 2016; 21(8): 7–13, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2016; 21(8): 7–13, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>.

5. Нестеров В.С., Урванцева И.А., Воробьев А.С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения. *Лечащий врач* 2018; 7: 11–14. Nesterov V.S., Urvantseva I.A., Vorob'ev A.S. Chronic heart failure: modern problems and their solutions. *Lechashchiy vrach* 2018; 7: 11–14.

6. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12(6): 743–748, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-126-743-748>. Mardanov B.U., Korneeva M.N., Akhmedova E.B. Heart failure and diabetes mellitus: selected issues of etiology and pathogenesis, prognosis and treatment. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2016; 12(6): 743–748, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-126-743-748>.

7. Гостева Е.В., Васильева Л.В., Осипова О.А., Стародубцева И.А., Суслова Е.Ю. Динамическая оценка влияния фармакотерапии на структурно-функциональные показатели сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса с учетом коморбидной патологии. *Терапия* 2021; 7(1): 39–46, <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.1.39-46>. Gosteva E.V., Vasil'eva L.V., Osipova O.A., Starodubtseva I.A., Suslova E.Yu. Assessment of the impact of pharmacotherapy on the structural and functional heart indices in patients with chronic heart failure with middle range ejection fraction taking into account comorbid pathology. *Terapiya* 2021; 7(1): 39–46, <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.1.39-46>.

8. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2016; 2: 11–22, <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.23>. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2016; 2: 11–22, <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.23>.

9. Лебедев Д.А., Бабенко А.Ю. Маркеры фиброза у пациен-

тов с сахарным диабетом 2-го типа и очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний: результаты проспективного исследования. *Русский медицинский журнал* 2020; 28(1): 3–6. Lebedev D.A., Babenko A.Yu. Markers of fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular high-risk patients: prospective study results. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2020; 28(1): 3–6.

10. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность — бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины* 2014; 29(3): 8–12, <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12>. Garganeeva A.A., Bauer V.A., Borel K.N. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. Epidemiology (literature review). *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny* 2014; 29(3): 8–12, <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12>.

11. Еремина Ю.Н., Федулаев Ю.Н., Ломайчиков В.В., Артамонова Н.Г., Аракелов С.Э. Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией. Фокус на пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2020; 4(7): 406–411, <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-7-406-411>. Eremina Yu.N., Fedulayev Yu.N., Lomaichikov V.V., Artamonova N.G., Arakelov S.E. Variants of chronic heart failure course in patients with cardiovascular pathology. Focus on patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* 2020; 4(7): 406–411, <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-7-406-411>.

12. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., Малкова М.И., Заплатова Д.А., Колпакова Е.А., Газизянова В.М. Фактор некроза опухоли а-маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью. *Практическая медицина* 2017; 2: 24–27. Khazova E.V., Bulashova O.V., Oslopov V.N., Malkova M.I., Zaplatova D.A., Kolpakova E.A., Gazizianova V.M. Tumor necrosis factor a-systemic marker of inflammation in heart failure patients. *Prakticheskaya meditsina* 2017; 2: 24–27.

13. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архивъ в внутренней медицины* 2020; 10(6): 414–421, <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421>. Topolyanskaya S.V. Tumor necrosis factor-alpha and age-related pathologies. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2020; 10(6): 414–421, <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421>.

14. Schumacher S.M., Naga Prasad S.V. Tumor necrosis factor-α in heart failure: an updated review. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20(11): 117, <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1067-7>.

15. Akash M.S.H., Rehman K., Liaqat A. Tumor necrosis factor-α: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem* 2018; 119(1): 105–110, <https://doi.org/10.1002/jcb.26174>.

16. Белоусова О.Н., Сиротина С.С., Якунченко Т.И., Жернакова Н.И. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2 типа. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Меди-*

цина. *Фармация* 2015; 16: 12–19. Belousova O.N., Sirotina S.S., Jakunchenko T.I., Zhernakova N.I. Molecular and genetic mechanisms of the pathogenesis of type 2 diabetes. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* 2015; 16: 12–19.

17. Полунина О.С., Аксенов А.И. Роль белков-матриксина и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда. *Астраханский медицинский журнал* 2016; 11(2): 42–57. Polunina O.S., Aksenov A.I. Significance of the system of matrix proteins and their inhibitors in genesis of cardiovascular pathology and myocardial remodeling. *Astrakhan-skiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 11(2): 42–57.

18. Тепляков А.Т., Андриянова А.В., Пушникова Е.Ю., Суслова Т.Е., Никонова Е.С., Конаков С.Н., Родионова О.А., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины* 2014; 29(2): 28–34. Teplyakov A.T., Andriyanova A.V., Pushnikova E.Y., Suslova T.E., Nikonova E.S., Konakov S.N., Rodionova O.A., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) as an independent marker of ischemic myocardial remodeling in heart failure. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny* 2014; 29(2): 28–34.

19. Мясоедова Е.И. Содержание матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора у пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Вестник новых медицинских технологий* 2016; 23(4): 50–53, <https://doi.org/10.12737/23850>. Myasoedova E.I. The content of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor in patients with ischemic cardiomyopathy. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2016; 23(4): 50–53, <https://doi.org/10.12737/23850>.

20. El-Din D.S., Amin A.I., Egiza A.O. Utility of tissue inhibitor metalloproteinase-1 and osteopontin as prospective biomarkers of early cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Open Access Macedonian J of Med Sci* 2018; 6(2): 314–319.

21. Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Матриксные металлопротеиназы: клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2019; 4(2): 84–94, <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94>. Pecherina T.B., Barbarash O.L. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* 2019; 4(2): 84–94, <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94>.

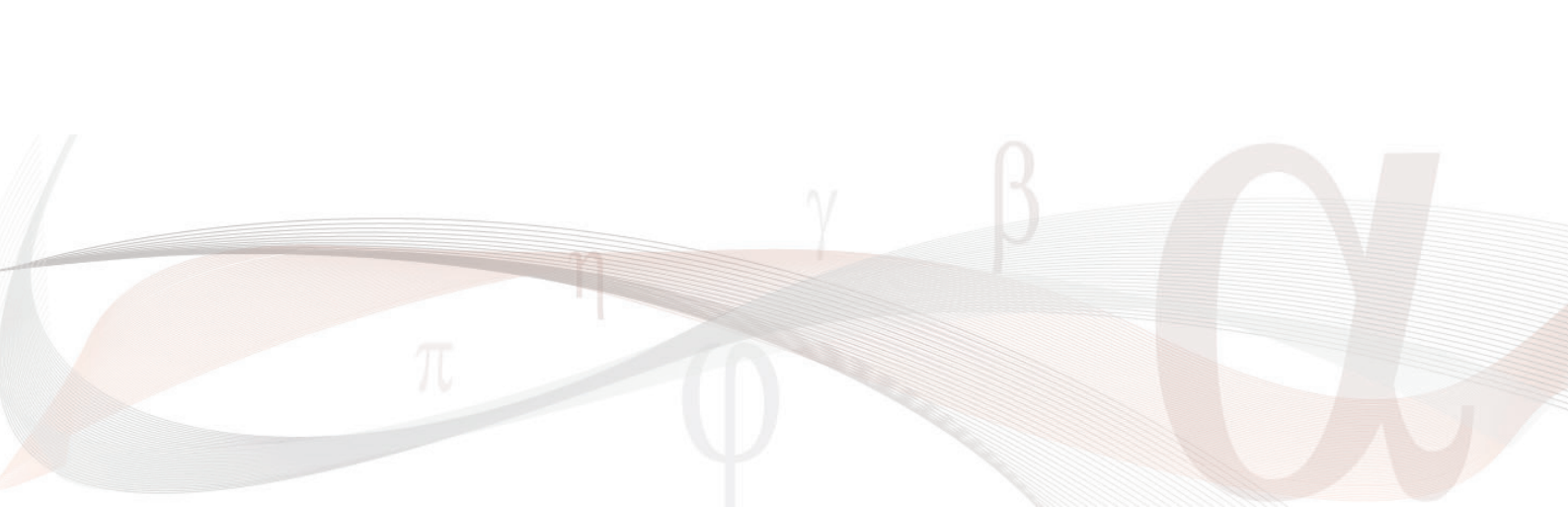
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Л.С. Ефремова, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;

Л.В. Васильева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;

Е.В. Гостева, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Для контактов: Ефремова Людмила Сергеевна,
e-mail: ljudmilarogowa@yandex.ru



НОВЫЙ МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОДОНТОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА, ОСЛОЖНЕННОГО НАЛИЧИЕМ ОРОАНТРАЛЬНОГО СООБЩЕНИЯ

УДК 616.31–006–614–2
14.01.14 — стоматология
Поступила 29.11.2021

Е. А. Дурново, Н. Е. Хомутичкина, А. О. Федоричев, А. Ю. Сопина

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

Цель исследования — изучить результаты лечения у пациентов, страдающих хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом, осложненным наличием ороантрального сообщения (J32.0), в случае применения эндоскопической гайморотомии с одномоментным устранением ороантрального сообщения субэпителиальным васкуляризированным небным лоскутом и использования аутогенных костных структур и PRF, в сравнении с традиционными методиками лечения.

Материалы и методы. В работе использованы аналитический и количественно-качественный методы ретроспективного изучения основных показателей раннего и позднего постоперационного периода у пациентов, страдающих острым хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом, осложненным наличием ороантрального сообщения (J32.0). Пациенты были прооперированы на базе кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ПИМУ, в стоматологической клинике и в клинике челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ НО НОКБ им. Н. А. Семашко г. Нижнего Новгорода с 2015 по 2017 г.

Результаты. Анализ полученных данных выявил более интенсивные клинические проявления воспалительного процесса, индуцированного хирургической инвазией, и отрицательные результаты лечения при использовании традиционных методик.

Заключение. Сравнительный анализ выявил более высокую эффективность предложенного метода в сравнении с традиционными.

Ключевые слова: челюстно-лицевая хирургия; хирургическая стоматология; ороантральное соустье; ороантральное сообщение; одонтогенный верхнечелюстной синусит; радикальная синусотомия; эндоскопическая синусотомия; субэпителиальный небный лоскут; PRF; аутогенные костные структуры.

A NEW METHOD OF COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS COMPLICATED BY THE PRESENCE OF AN OROANTRAL FISTULA

E. A. Durnovo, N. E. Homutinnikova, A. O. Fedorichev, A. J. Sopina

Privolzhsky research medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to analyze the results of treatment in patients with chronic odontogenic maxillary sinusitis complicated by the presence of oroantral communication (J32.0), in the case of application of endoscopic sinusitis with simultaneous elimination of oroantral communication with a subepithelial vascularized palatal flap and the use of autogenous bone structures and PRF traditional methods of treatment.

Materials and methods. The work used analytical and quantitative-qualitative methods of retrospective study of the main indicators of the early and late postoperative periods in patients with acute stage of chronic odontogenic maxillary sinusitis complicated by the presence of oroantral communication (J32.0). The patients suffered surgery at the Department of Dental Surgery and Oral and Maxillofacial Surgery of PIMU, in the dental clinic and in the clinic of maxillofacial surgery of the GBUZ NO Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N. A. Semashko within the period from 2015 to 2017.

Results. Analysis of the data obtained revealed more intense clinical manifestations of the inflammatory process induced by surgical invasion and negative treatment results when using traditional methods.

Conclusion. The comparative analysis revealed a higher efficiency of the proposed method in comparison with traditional ones.

Keywords: maxillofacial surgery; surgical dentistry; oroantral anastomosis; oroantral communication; odontogenic maxillary sinusitis; radical sinusotomy; endoscopic sinusotomy; subepithelial palatine flap; PRF; autogenous bone structures.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические одонтогенные верхнечелюстные синуситы, осложненные наличием ороантральных сообщений, особенно сложны в лечении, так как дефект дна верхнечелюстного синуса нарушает архитектуру верхнечелюстного синуса и полости рта, что впоследствии вызывает расстройства и функционального характера (нарушение носового дыхания, обильные выделения носового секрета с характерным запахом, неудобства приема пищи и воды). Кроме того, данный дефект способствует постоянной контаминации данной придаточной пазухи бактериальной флорой полости рта и может являться основой для развития грозных осложнений, таких как менингит, сепсис, тромбозы внутричерепных синусов. По данным ряда авторов, хроническими формами синуситов в России страдают около 15% населения [1–3].

Диагноз хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита, осложненного наличием ороантрального сообщения, согласно клиническим рекомендациям, ставится исходя из сроков существования патологического процесса в верхнечелюстной пазухе — через 3 мес со дня развития заболевания или спустя 6 нед неуспешной терапии острого одонтогенного верхнечелюстного синусита [4, 5].

Ключевым компонентом комплекса лечебных мероприятий хронической формы перфоративного верхнечелюстного синусита (J32.0) является хирургическое вмешательство, направленное на восста-

новление адекватного функционирования остиомеатального комплекса [3–5], а также на устранение стойкого сообщения между полостью рта и верхнечелюстным синусом [6–9]. Существуют две базовые концепции оперативного лечения верхнечелюстных синуситов (синусотомии): классическая (по Кодуэлл-Люку) и эндоскопическая, иначе называемая функциональной хирургией придаточных пазух носа (FESS) [7, 10, 11].

Для восстановления барьера между полостью рта и верхнечелюстным синусом общепризнанной традиционной методикой лечения являются формирование и мобилизация слизистой-надкостничного щечного лоскута [8, 9]. Плюсы данной методики: низкие требования к мануальным навыкам оператора и высокая скорость выполнения хирургического приема. Однако при детальном рассмотрении определяется большое число недостатков, а именно: высокая интенсивность клинических проявлений постоперационного воспалительного процесса (выраженные коллатеральные отеки, боли) и, соответственно, заметный дискомфорт для пациента в раннем постоперационном периоде. Отдаленные результаты при данной методике также оставляют желать лучшего: рубцовые деформации полости рта, снижение глубины преддверия рта, сокращение ширины прикрепленной кератинизированной десны в послеоперационной зоне — все это приводит к развитию осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов и затрудняющих современную и качественную зубочелюстную реабилитацию [10].

С учетом описанной проблематики по-прежнему остается актуальной задача по разработке и внедрению новых методов лечения хронических форм перфоративных одонтогенных верхнечелюстных синуситов (J32.0).

Цель исследования — изучить результаты лечения у пациентов, страдающих хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом, осложненным наличием ороантрального сообщения (J32.0), при выполнении эндоскопической гайморотомии с одномоментным устранением ороантрального сообщения субэпителиальным васкуляризированным небным лоскутом и использованием аутогенных костных структур и PRF, в сравнении с традиционными методиками лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проделанная работа основывается на результатах обследования и лечения 50 человек с диагнозом хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита, осложненного наличием ороантрального сообщения (J32.0) [5]. Критерии постановки диагноза и проведения соответствующих лечебных мероприятий при нозологической единице — «хронический одонтогенный синусит» (J32.0) были определены нами на основании национальных клинических рекомендаций.

Лечение и обследование пациентов проводилось на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, с курсом пластической хирургии ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ и в клинике челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко г. Нижнего Новгорода с 2015 по 2017 г.

Критериями включения в исследования выступили следующие: давность развития перфорации верхнечелюстного синуса — более 3 мес со дня развития заболевания или более 6 нед неуспешной терапии [5, 6], показания для проведения оперативного вмешательства в объеме синусотомии с одномоментной пластикой ороантрального сообщения [5, 11], на-

личие подписанного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, отсутствие выраженной сопутствующей патологии. Критерии невключения пациентов в исследование: наличие декомпенсированной сопутствующей патологии, злокачественные новообразования любой локализации, ВИЧ-патология, психические расстройства, наркомания в анамнезе, беременность, кормление грудью, гематологические заболевания.

По возрасту и полу (возрастные группы соответствуют рекомендациям «Здравоохранение России» Федеральной службы государственной статистики от 2017 г.) исследуемые пациенты представлены:

- 9 мужчинами (18%) и 16 женщинами (32%) в возрасте 18–34 лет;
- 12 мужчинами (24%) и 12 женщинами (24%) женщинами в возрасте 35–54 лет;
- 1 женщиной (2%) в возрасте 55–64 лет.

Комплексный метод лечения пациентов включал в себя унифицированное для всех исследуемых групп пациентов медикаментозное лечение (антибактериальная, анальгетическая, противовоспалительная, десенсибилизирующая, противоотечная и восстановительная терапии), согласно региональным стандартам оказания помощи по челюстно-лицевой хирургии, и хирургическое вмешательство. В зависимости от применяемого хирургического метода пациенты разделены на три группы (табл. 1).

Суть разработанного хирургического метода, использованного у первой группы пациентов, заключена в проведении функциональной хирургии придаточных пазух носа: резекция крючковидного отростка, затем вскрытие и удаление решетчатой буллы (тем самым получены костные ауто трансплантаты, которые предварительно очищаются от слизистого компонента и замачиваются в 0,9% физиологическом растворе для последующей аугментации). После идентифицирования естественного соустья его расширяли, проводили антисептическую обработку верхнечелюстного синуса, выполняли эндоназальный гемостаз. Второй этап

Таблица 1

Распределение пациентов по клиническим группам

Клинические группы	Количество пациентов
Основная (а) — пациенты, в комплексный метод лечения которых включен метод эндоскопической гайморотомии с одномоментным устранением ороантрального сообщения субэпителиальным васкуляризированным небным лоскутом с одномоментным использованием аутогенных структур и PRF [12]	23 (46%)
Группа сравнения (б) — пациенты, у которых применен традиционный метод комплексного лечения, включающий в себя радикальную гайморотомию по Колдуэллу–Люку с одномоментным устранением ороантрального сообщения методом мобилизованного щечного лоскута	7 (14%)
Группа сравнения (в) — пациенты, у которых применен традиционный метод комплексного лечения, прооперированные методом эндоскопической гайморотомии с одномоментным устранением ороантрального сообщения методом мобилизованного щечного лоскута	20 (40%)
Всего	50 (100%)

хирургического приема начинался с разреза слизистой оболочки в области ороантрального сообщения с небной стороны (отступив 3–4 мм в направлении сагиттального шва, параллельно ему), после чего производилась инцизия перпендикулярно к небному шву в области клыка, слизистая оболочка неба расщеплялась — выделялись эпителиальный и субэпителиальный васкуляризованный лоскут, обращенный основанием к небному отверстию, далее формировались мягкотканые тоннели (вестибуло-оральное направление) в области дефекта дна верхнечелюстного синуса. Первым слоем над дефектом вводились костные «ламина» (ранее замоченные в физиологическом растворе), вторым слоем укладывалась PRF-мембрана. После этого ротировался и проводился третьим слоем субэпителиальный лоскут, он подшивался под вестибулярный край десны со щековой стороны П-образным швом. В донорскую зону помещались PRF, эпителиальный лоскут укладывался на прежнюю позицию и фиксировался по периметру узловыми швами [11, 13].

Клиническая эффективность хирургических методов устанавливалась на основании сравнения трех групп признаков:

1. Клинические проявления постоперационного воспалительного процесса: гиперемия слизистой оболочки в постоперационной зоне, коллатеральные отеки мягких тканей лица, боль в постоперационной зоне, субъективно ощущаемая, определяемая пациентами, и кровоточивость раны при приемах пищи, которые оценивались баллами (0 — отсутствие признака, 1 — признак выражен незначительно, 2 — признак выражен умеренно, 3 — признак выражен). Этапы наблюдения — 3, 7, 10-е и 14-е сутки.

2. Морфологические параметры альвеолярного гребня в зоне дефекта дна верхнечелюстного синуса до операции и через 3 мес после операции: толщина слизистой оболочки в зоне ороантрального сообщения (t), мм, глубина преддверия полости рта (d), мм, ширина альвеолярного отростка с учетом мягких тканей (w), мм, диаметр ороантрального сообщения (dm), мм — до операции, толщина слизистой оболочки в области неба (t2), мм — до операции, рубцовые деформации в постоперационной зоне — через 3 мес после операции (балльная оценка от 0 до 3).

3. Рентгенологические параметры (на основании данных конусно-лучевых компьютерных томограмм) до операции и через 3 мес после: толщина слизистой оболочки верхнечелюстного синуса (ts), мм, диаметр костного дефекта в зоне ороантрального сообщения (ddb), мм, наличие «блока» естественного соустья с верхнечелюстным синусом (ob) — номинальный признак, имеющий значения «да» и «нет», исследуемый через 3 мес после операции.

Систематизация полученных результатов осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office

Excel 2020. Статистический анализ проводился в программной среде R (3-й версии). Расчеты осуществлялись с использованием непараметрических критериев в условиях ненормального распределения (данный факт установлен с помощью теста Шапиро–Уилка). При расчете критического уровня значимости была введена поправка Бонферрони для учета множественных сравнений [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдение за пациентами установило, что интенсивность воспалительных реакций в ответ на хирургическую операцию была выше у пациентов, пролеченных традиционными комплексными методами (группы сравнения). Гиперемия слизистой оболочки полости рта в зоне проведенной операции была особенно выражена у пациентов группы б: 3,0 (3,0; 3,0) балла с дальнейшей медленной положительной динамикой. В основной группе к третьим суткам определялось умеренное полнокровие СОПР — 2,0 (1,0; 2,0) с последующим стремительным регрессом к 7-м суткам. Коллатеральные отеки у пациентов данной группы отсутствовали.

В обеих группах сравнения (б, в) коллатеральные отеки динамически менялись следующим образом: 3,0 (3,0; 3,0) на третьи сутки; 2,0 (2,0; 2,5) на седьмые сутки; 1,0 (1,0; 1,0) на десятые сутки и 0,0 (0,0; 0,0) на четырнадцатые сутки соответственно. Кровоточивость раны у некоторых пациентов группы б наблюдалась вплоть до десятых суток — 1,0 (1,0; 1,0), в отличие от основной группы, у пациентов которой кровоточивость раны полностью прекратилась к третьим суткам.

В группе а ноцицептивная реакция длилась трое суток (у 2-х пациентов вплоть до 7 сут) и имела исключительно низкую интенсивность 0,0 (0,0; 1,0) балла. В группе б постоперационные боли, со слов пациентов, были выраженными: 3,0 (2,0; 3,0) на третьи сутки, и лишь спустя 2 нед болевой синдром окончательно прекращался. У одного больного этой группы послеоперационные боли регистрировались дольше 3 нед. В этой же группе у одного пациента наступил рецидив ороантрального сообщения.

При сравнении пациентов основной группы и группы в выявлены аналогичные закономерности, как и в случае сопоставления групп а и б. В группах б и в по ранее описанным признакам статистически достоверных различий не было. Данное явление обусловлено схожестью клинических концепций лечения, а также высокой точностью статистического анализа.

Результаты сравнения морфологических характеристик альвеолярного отростка представлены в таблице 2.

Выборка пациентов осуществлена корректно, так как все параметры, характеризующие исходные зна-

Таблица 2

Результаты сравнения групп пациентов по морфологическим характеристикам альвеолярного отростка

Параметр	Группа а		Группа б		Группа в		Сравнение через 3 мес после операции
	До операции	Через 3 мес	До операции	Через 3 мес	До операции	Через 3 мес	
Толщина слизистой оболочки, t, мм	2,5 (2,0–2,9)	2,6 (2,3–3,0)	2,8 (2,5–2,9)	2,3 (2,2–2,4)	2,5 (2,2–2,8)	2,1 (2,0–2,4)	В группе а больше на 11,5%, чем в группе б, и на 16,0%, чем в группе в*
Δw, мм (%)	0 (0)		–0,5 (17,0)		–0,4 (16,0)		–
Глубина преддверия полости рта, d, мм	6,9 (6,0–7,0)	6,8 (6,0–7,0)	6,0 (5,3–6,0)	3,0 (2,9–3,0)	6,2 (6,0–6,8)	3,0 (2,8–3,1)	В группе а больше на 55,8%, чем в группах б и в*
Δw, мм (%)	0 (0)		–3,0 (50,0)		–3,2 (48,3)		–
Ширина альвеолярного отростка с учетом мягких тканей, w, мм	9,0 (8,6–9,2)	9,0 (8,5–9,1)	9,0 (8,1–9,9)	3,0 (2,9–3,2)	8,7 (8,0–9,0)	3,3 (2,9–3,8)	В группе а больше на 66,6%, чем в группе б, и на 63,3%, чем в группе в*
Δw, мм (%)	0 (0)		–6,0 (77,0)		–5,4 (62,0)		–

Примечания: *p<0,001, n=50.

чения предоперационного периода, не имеют статистически значимых различий, что позволяет проводить все дальнейшие сравнения и получать выводы.

Оценка параметра SD показала, что при применении общепризнанных хирургических подходов к лечению всегда развиваются умеренные и выраженные рубцовые деформации — по данному показателю разработанная методика выгодно отличается от традиционных.

Рентгенологическая характеристика данной выборки пациентов всех групп позволила сделать выводы об одинаковой эффективности обоих методов в отношении профилактики хронизации верхнечелюстного синусита. Анализ компьютерных томограмм через 3 мес после операции продемонстрировал рентгенологическую картину адекватно функционирующего естественного соустья верхнечелюстного синуса, а также остиомеатального комплекса в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления интенсивности послеоперационного воспалительного процесса и инвазивность при применении разработанного метода оказались достоверно ниже в сравнении с традиционными методами.

Морфологические изменения альвеолярного отростка и верхнечелюстного синуса, рубцовые деформации, приводящие к функциональным расстройствам и снижению общего состояния здоровья и качества жизни пациентов, в случае применения разработанного метода не наблюдаются, в отличие от результатов у пациентов групп сравнения.

Доказана повышенная клиническая эффектив-

ность (в сравнении с традиционными методиками) эндоскопической гайморотомии с одномоментным устранением ороантрального сообщения субэпителиальным васкуляризированным небным лоскутом и использованием аутогенных костных структур и PRF.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гулюк А.Г., Варжапетян С.Д. Динамика обращения больных, особенности первичной диагностики и тактика лечения одонтогенных гайморитов. *Вестник стоматологии* 2012; 2: 81–89. Gulyuk A.G., Varzhapetyan S.D. The dynamics of the appealability of patients, the peculiarities of the primary diagnostics and the tactics of the treatment of odontogenic maxillary sinusitis. *Vestnik stomatologii* 2012; 2: 81–89.
2. Яременко А.И., Матина В.Н., Сулов Д.Н., Лысенко А.В. Хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2015; 10–5: 834–837. Yaremenko A.I., Matina V.N., Suslov D.N., Lysenko A.V. Chronic odontogenic maxillary sinusitis: state of the art (a review). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2015; 10–5: 834–837.
3. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Клиническая ринология*. М: Медицинское информационное агентство; 2017; 750 с. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Klinicheskaya rinologiya* [Clinical rhinology]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2017; 750 p.
4. Давыдов Д.В., Гвоздович В.А., Стебунов В.Э., Манакина А.Ю. Одонтогенный верхнечелюстной синусит: особен-

ности диагностики и лечения. *Вестник оториноларингологии* 2014; 1: 4–7. Davydov D.V., Gvozdoch V.A., Stebunov V.E., Manakina A.Yu. Odontogenic maxillary sinusitis: peculiarities of diagnostics and treatment. *Vestnik otorinolaringologii* 2014; 1: 4–7.

5. Козлов В.А. *Воспалительные заболевания и повреждение тканей челюстно-лицевой области*. СПб: СпецЛит; 2014; 415 с. Kozlov V.A. *Vospalitel'nye zabolevaniya i povrezhdeniya tkaney chelyustno-litsevoy oblasti* [Inflammatory diseases and tissue damage in the maxillofacial region]. Saint Petersburg: SpetsLit; 2014; 415 с.

6. Лазутиков Д.О., Морозов А.Н., Чиркова Н.В., Гаршина М.А., Романова Л.М. Обзор методов пластики одонтогенных перфораций верхнечелюстного синуса (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание* 2018; 3: 52–60, <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16040>. Lazutikov D.O., Morozov A.N., Chirkova N.V., Garshina M.A., Romanova L.M. Overview of methods of plastics of odontogenic perforations of super-severe sinus (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie* 2018; 3: 52–60, <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16040>.

7. *Оториноларингология. Национальное руководство*. Под ред. Пальчуна В.П. М: ГЭОТАР-Медиа; 2016; 1024 с. *Otorinolaringologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Otorhinolaryngology. National leadership]. Pal'chun V.P. (editor). Moscow: GEOTAR-Media; 2016; 1024 p.

8. Дурново Е.А., Федоричев А.О., Хомутичкина Н.Е., Мишина Н.В. Сравнительный анализ клинической эффективности различных способов пластики перфораций верхнечелюстного синуса. *Российский стоматологический журнал* 2019; 23(2): 55–58. Durnovo E.A., Fedorichev A.O., Homutinnikova N.E., Mishina N.V. Comparative analysis of clinical efficacy of various methods of maxillary sinus perforation plasty. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal* 2019; 23(2): 55–58.

9. Дурново Е.А., Федоричев А.О., Хомутичкина Н.Е. Современный взгляд на проблему устранения ороантральных сообщений: обзор литературы. *Стоматология* 2019; 98(2): 76–80, <https://doi.org/10.17116/stomat20199802176>. Durnovo E.A., Fedorichev A.O., Homutinnikova N.E. Modern view on the problem of oroantral fistula closure: literature review. *Stomatologiya* 2019; 98(2): 76–80, <https://doi.org/10.17116/stomat20199802176>.

10. Покровская Е.М. Варианты хирургических доступов при патологии верхнечелюстной пазухи. *Практическая медицина* 2018; 16(5): 53–58. Pokrovskaya E.M. Variants of surgical accesses for the pathology of maxillary sinus. *Prakticheskaya meditsina* 2018; 16(5): 53–58.

11. Вилькицкая К.В., Полякова Н.И. Оценка эффективности радикальной операции при лечении одонтогенных заболеваний верхнечелюстного синуса на отдаленных сроках наблюдения. *Смоленский медицинский альманах* 2017; 1: 59–62. Vil'kitskaya K.V., Poliakova N.I. Efficiency evaluation of radical operation in long-term treatment outcomes of odontogenic maxillary sinus diseases. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh* 2017; 1: 59–62.

12. Дурново Е.А., Тишкова С.К., Кузьмин А.В., Федоричев А.О. *Способ пластики перфорации верхнечелюстного синуса*. Патент РФ 2649514. 2018. Durnovo E.A., Tishkova S.K., Kuz'min A.V., Fedorichev A.O. *Maxillary sinus perforation plastic technique*. Patent RU 2649514. 2018.

13. Дурново Е.А., Тишкова С.К., Хомутичкина Н.Е., Федоричев А.О. *Способ лечения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита, осложненного наличием ороантрального сообщения*. Патент РФ 2649515. 2018. Durnovo E.A., Tishkova S.K., Homutinnikova N.E., Fedorichev A.O. *Method for the treatment of chronic odontogenic maxillary sinusitis complicated by the presence of oroantral communication*. Patent RU 2649515. 2018.

14. Матицкий С.Э., Шитиков В.К. *Статистический анализ и визуализация данных с помощью R*. М: ДМК Пресс; 2015; 496 с. Mastitskiy S.E., Shitikov V.K. *Statisticheskii analiz i vizualizatsiya dannykh s pomoshch'yu R* [Statistical analysis and data visualization with R]. Moscow: DMK Press; 2015; 496 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.А. Дурново, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом пластической хирургии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н.Е. Хомутичкина, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом пластической хирургии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.О. Федоричев, аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом пластической хирургии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.Ю. Сопина, аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом пластической хирургии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Федоричев Артем Олегович, e-mail: artem-fedorichev@yandex.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С «ТОНКИМ ЭНДОМЕТРИЕМ»

УДК 618.14–002.27
14.01.01 — акушерство и гинекология
Поступила 10.09.2021

Т. М. Мотовилова, Т. С. Качалина, О. С. Зиновьева, Г. О. Гречканев, Л. В. Боровкова, Ю. А. Гагаева
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель — улучшить структурно-функциональные параметры эндометрия и репродуктивные исходы пациенток с «тонким эндометрием» за счет включения в комплекс прегравидарной подготовки плацентарной и лазерной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 167 женщин с нарушениями фертильности на фоне «тонкого эндометрия». У 111 больных лечебно-восстановительные мероприятия в рамках прегравидарной подготовки проводились с использованием плацентарной и лазерной терапии (внутриматочное и внутривенное введение гидролизата плаценты и воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения ИК-спектра). Контрольную группу составили 56 пациенток, получавших традиционное гормональное и физиолечение. Репродуктивные исходы были изучены в течение 1,5 лет после реабилитации.

Результаты и обсуждение. Пациентки после сочетанной плацентарно-лазерной терапии имели более существенный прирост толщины эндометрия, улучшение субэндометриального кровотока в сосудах мелкого калибра, а также больше позитивных репродуктивных результатов по сравнению с больными из группы контроля. Отмечено значение патогенетически обоснованных реабилитационных мероприятий в рамках прегравидарной подготовки для коррекции эндометриальной дисфункции при расстройствах фертильности.

Заключение. Комплексная терапия, включающая внутриматочное и внутривенное введение гидролизата плаценты и воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения ИК-спектра, является гораздо более эффективной по сравнению с традиционным лечением в отношении прироста эндометрия, восстановления фертильности и улучшения исходов вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: «тонкий эндометрий»; плацентарная терапия; лазеротерапия; вспомогательные репродуктивные технологии; репродуктивные исходы.

POSSIBILITIES OF RESTORING REPRODUCTIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH «THIN ENDOMETRIUM»

T. M. Motovilova, T. S. Kachalina, O. S. Zinovieva, G. O. Grechkanov, L. V. Borovkova, Yu. A. Gagaeva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim is to improve the structural and functional parameters of the endometrium and reproductive outcomes of patients with "thin" endometrium by including placental and laser therapy in the complex of pregravid preparation.

Materials and methods. The study included 167 women with fertility disorders on the background of "thin" endometrium. In 111 patients, therapeutic and rehabilitation measures within the framework of pregravid preparation were carried out using placental and laser therapy (intrauterine and intravenous administration of placenta hydrolyzate and exposure to low-intensity laser radiation of the IR spectrum). The control group consisted of 56 patients who received traditional hormonal and physiotherapy. Reproductive outcomes were studied within 1.5 years after rehabilitation.

Results and discussion. Patients after combined placental laser therapy had a more significant increase in endometrial thickness, improved subendometrial blood flow in small vessels, as well as more positive reproductive results compared to patients from the control group. The importance of pathogenetically substantiated rehabilitation measures within the framework of pregravid preparation for the correction of endometrial dysfunction in fertility disorders is mentioned.

Conclusion. Complex therapy, including intrauterine and intravenous administration of placenta hydrolyzate and exposure to low-intensity laser radiation of the infrared spectrum, is much more effective than traditional treatment in terms of endometrial growth, restoration of fertility and improvement of the outcomes of assisted reproductive technologies.

Key words: "thin endometrium"; placental therapy; laser therapy; assisted reproductive technologies; reproductive outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

Восстановление репродуктивного здоровья женщин обуславливает необходимость целого комплекса реабилитационных мероприятий, требующих временных затрат и серьезного финансового обеспечения [1, 2]. Пациентки с нарушениями детородной функции не только находятся на острие внимания акушеров-гинекологов общего профиля, но и нуждаются в высокоспециализированной помощи врачей-репродуктологов.

Понятие «репродуктивные неудачи» имеет широкий смысл, в него включают первичное и вторичное бесплодие, привычное невынашивание (ПНВ), неразвивающиеся беременности и безуспешные попытки экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) [2]. При всем многообразии этих клинических ситуаций они зачастую связаны с неполноценной имплантацией вследствие морфо-функциональной неполноценности эндометриальной ткани [3–8]. Не решена пока проблема эффективной реабилитации больных с дисфункцией эндометрия при планировании как спонтанной, так и индуцированной беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [8–15]. Среди причин этого — противоречия во взглядах на патогенез «тонкого эндометрия», который, по мнению различных авторов, может быть следствием хронического вялотекущего воспаления в полости матки, эндокринных заболеваний или возникает спонтанно

но [11, 12, 16, 17]. Наиболее логична связь «тонкого эндометрия» с гипопластическим вариантом хронического эндометрита — последний характеризуется резидуальной воспалительной реакцией, микроциркуляторными расстройствами в субэндометриальной зоне, нарушенной циклической трансформацией и снижением рецептивности, что клинически соответствует понятию «неполноценного имплантационного окна» [10, 16–18], ассоциированного с низкими шансами маточной беременности и высокой вероятностью репродуктивных потерь [8, 13–15, 19].

Очевидно, что сложный патогенез «тонкого эндометрия» требует лечебных подходов, обеспечивающих одновременно эффективное и бережное его восстановление, — для создания условий полноценной имплантации, дальнейшего благоприятного течения беременности и своевременного рождения здорового ребенка [4, 7, 18, 20–22]. В последние годы активно изучаются возможности применения в лечении пациенток данной категории гидролизата плаценты и других плацентарных препаратов, механизм действия которых отвечает принципу «пролиферация без воспаления» [22]. Особенность гидролизата плаценты — возможность использования путем введения как в системный кровоток, так и в полость матки, что может потенцировать эффективность другого метода лечения — ИК-лазеротерапии [23].

Цель исследования — улучшить структурно-функциональные параметры эндометрия и репродуктивные исходы пациенток с «тонким эндометри-

ем» за счет включения в комплекс прегравидарной подготовки плацентарной и лазерной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены 167 женщин в возрасте от 24 до 43 лет (средний возраст $33,08 \pm 0,34$ года) с расстройствами фертильности в анамнезе (бесплодие, невынашивание, неудачи ВРТ) на фоне «тонкого эндометрия». Диагноз «тонкого эндометрия» был установлен в сроки от 3 до 10 лет (в среднем $5,83 \pm 0,22$ года). Ранее, до включения в настоящее исследование, все больные прошли лечение и реабилитацию по поводу хронического гипопластического эндометрита на базе различных медицинских организаций без позитивного репродуктивного исхода. К началу исследования 114 обследованных женщин ($68,3 \pm 3,6\%$) не выполнили свою детородную функцию. Большинство из них ранее перенесли инвазивные вмешательства, такие как гистероскопии (154, или $92,20 \pm 2,08\%$), лечебно-диагностические выскабливания матки (54, или $32,30 \pm 3,62\%$), гистерорезектоскопии (21, или $12,60 \pm 2,57\%$) и др. В 47 случаях ($28,10 \pm 3,48\%$) в анамнезе имелись искусственные аборты.

Менструальная функция у пациенток с «тонким эндометрием» зачастую характеризовалась секреторной недостаточностью слизистой полости матки. В частности, в обеих группах доминирующим проявлением (87 женщин, $52,00 \pm 3,87\%$) был гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций.

Критерии включения в исследование: толщина эндометрия в «окно имплантации» ≤ 7 мм, факт предшествующего лечения без позитивного репродуктивного исхода, заинтересованность в беременности, репродуктивный возраст.

Критерии исключения: синехии в полости матки (до гистерорезектоскопии), наличие ИППП, клинически значимых гиперпластических процессов миометрия (миомы матки, аденомиоза), онкологических заболеваний, противопоказаний к физиотерапии, низкое качество эмбрионов (для ЭКО и ПЭ).

На этапе лечебно-реабилитационных мероприятий пациентки с «тонким эндометрием» были разделены на две группы.

Основную группу составили 111 больных, они получали комплексную терапию с использованием гидролизата плаценты и инфракрасного излучения медицинского лазера. Пациентки контрольной группы (56 женщин) проходили традиционную циклическую гормональную терапию соответственно фазам цикла и принимали физиопроцедуры (системную магнитотерапию). Обе группы были сравнимы по возрастным и клинико-анамнестическим критериям.

Лечебно-восстановительные мероприятия в основной группе осуществлялись в первой фазе менструального цикла, сразу после окончания менстру-

ации. В асептических условиях через тонкую гибкую пластиковую трубку без расширения цервикального канала в полость матки вводили раствор гидролизата плаценты человека в дозе 112 мг / 2 мл через день (на курс 3–5 процедур). После этого в задний свод влагалища ставили тампон для предупреждения вытекания препарата и полной реализации его действия в полости матки. Между внутриматочными процедурами пациентки получали внутривенное введение гидролизата плаценты по 4–6 мл после разведения на 200 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия курсом 7–10 введений. Параллельно ежедневно проводились процедуры терапевтического инфракрасного лазера с длиной волны 0,56–0,89 мкм, мощностью в импульсе 5 Вт и частотой следования импульсов 1500 Гц на низ живота, экспозицией 3–5 мин на каждую зону проекции матки и придатков аппаратом «Улан БЛ» (Медикотехнический лазерный центр ЛАН, г. Калуга) в течение 10 дней. Общая продолжительность курса терапии составляла около двух недель [23].

В группе контроля проводилось общепринятое лечение «тонкого эндометрия»: пероральный прием эстрадиола валерата в дозе 4–6 мг с 5-го по 25-й день менструального цикла и дидрогестерона в дозе 20 мг в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 3 мес, а также курс системной магнитотерапии с импульсами затухающего переменного магнитного поля с вариациями индукции 3,5–32,0 мТл и частотой 100 Гц на установке «Колибри-эксперт». Продолжительность физиолечения — 14 ежедневных процедур по 20 мин.

Результаты реабилитации начинали оценивать через 2,5–3 мес после завершения лечебного курса. При помощи УЗИ с доплерометрией измеряли толщину эндометрия (М-эхо) с описанием его эхоструктуры и состояния гемодинамики с измерением индекса резистентности (ИР) сосудов бассейна маточной артерии. Анализ репродуктивных исходов проводился с учетом характера предшествующих нарушений фертильности (бесплодие, невынашивание, неудачные попытки ЭКО и ПЭ в анамнезе) и способа достижения беременности (спонтанная беременность или в программе ВРТ) на протяжении полутора лет после окончания курса лечения.

Статистический анализ результатов проводился с применением программ IBM SPSS Statistics 19, Statistica 12.0, Biostat, Microsoft Excel, LibreOffice Calc.

Выборки проверялись на нормальность методом Колмогорова–Смирнова.

Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD) в формате М (SD).

Если выборки не соответствовали нормальному закону распределения, данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в форма-

те Me [Q1; Q3]. Для сравнительного анализа выборок использовались непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона.

Для обработки частотных (качественных переменных) указывали абсолютные значения и относительные величины (%), определение статистической значимости различий проводили при помощи критерия хи-квадрат с поправкой Йетса или критерия Фишера (в зависимости от величины сравниваемых групп). Данные были представлены в формате $p \pm \sigma\%$, где p — процентная доля; σ — стандартное отклонение.

В качестве порогового уровня значимости p принято его значение 0,05, ниже которого различия рассматривались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно до начала лечебно-реабилитационных воздействий толщина эндометрия (параметр М-эхо) была статистически сопоставима у пациенток обеих групп ($p > 0,05$).

Через 2,5–3 мес после восстановительного курса лечения во второй фазе менструального цикла (в «окно имплантации») у больных после сочетанной плацентарно-лазерной терапии отмечено значительное увеличение толщины эндометрия (табл. 1). При этом положительный эффект наблюдался в 74 случаях ($66,70 \pm 4,47\%$). В контрольной же группе позитивная динамика данного параметра была не

столь выражена и отмечалась лишь у 24 пациенток ($42,90 \pm 6,61\%$).

Следует отметить, что у 26 женщин ($23,40 \pm 4,02\%$) основной группы толщина эндометрия через 3 мес после реабилитации достигала 9,0–10,2 мм в «окно имплантации». В контрольной группе подобных результатов удалось добиться только у 7 больных ($12,50 \pm 4,42\%$).

Структурные изменения эндометрия, зафиксированные при УЗИ в постовуляторном периоде, исходно визуализировались как неоднородность структуры и несоответствие ее фазе менструального цикла, наличие гиперэхогенных включений в базальном слое. После реабилитации нормальная трехслойная эхоструктура эндометрия, оцененная в «окно имплантации», восстановилась в 103 наблюдениях ($92,80 \pm 2,45\%$) в основной группе и в 38 ($67,90 \pm 6,24\%$) в контрольной.

У большинства больных с «тонким эндометрием» исходно отмечался высокорезистентный кровоток в сосудах малого калибра (табл. 2). Мы проанализировали, каким образом меняется состояние микроциркуляции субэндометриальной зоны после различных лечебно-восстановительных воздействий.

Как следует из таблицы 2, в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение перфузионных характеристик эндометрия на уровне радиальных (РА) и базальных (БА) артерий. При этом у пациенток после сочетанной плацентарно-

Таблица 1

Изменение параметра М-эхо в «окно имплантации» у пациенток с «тонким эндометрием» под воздействием восстановительных мероприятий

М-эхо (мм), M (SD)	Основная группа, n=111	Контрольная группа, n=56	p^{χ}
До лечения	5,92 (0,11)	5,97 (0,13)	
После лечения	8,40 (0,03)	7,06 (0,14)	0,001
p^*	<0,001	0,135	

Примечания: p^* — критерий статистической значимости различия результатов до и после лечения; p^{χ} — критерий статистической значимости различия результатов после лечения между основной и контрольной группами.

Таблица 2

Сравнительная оценка индекса резистентности сосудов малого калибра у пациенток с «тонким эндометрием» до и после восстановительных мероприятий

Сосуды и параметры ИР Me [Q1; Q3]	Основная группа, n=111			Контрольная группа, n=56			p^{χ}
	До лечения	После лечения	p^*	До лечения	После лечения	p^*	
РА	0,87 (0,74;0,88)	0,64 (0,60;0,69)	<0,001	0,84 (0,79;0,89)	0,77 (0,68;0,80)	<0,001	<0,001
БА	0,70 (0,56;0,72)	0,55 (0,52;0,61)	<0,001	0,76 (0,70;0,88)	0,68 (0,60;0,76)	<0,001	<0,001
СА	1,0 (0,52;1,1)	0,54 (0,48;1,00)	<0,001	1,0 (1,0;1,1)	0,98 (0,67;1,00)	0,030	<0,001

Примечания: p^* — критерий статистической значимости различия результатов до и после лечения; p^{χ} — критерий статистической значимости различия результатов после лечения между основной и контрольной группами.

лазерной терапии восстановление кровотока в мельчайших сосудах (спиральных артериях, СА) было наиболее выражено по сравнению с группой контроля.

Репродуктивные исходы у пациенток с бесплодием, привычным невынашиванием и вступивших в программу ЭКО были следующими (табл. 3). В основной группе у пациенток с бесплодием на фоне дисфункции эндометрия после применения гидролизата плаценты в сочетании с процедурами ИК-лазера беременность наступала значительно чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного реабилитирующего подхода (см. табл. 3).

Частота доношивания беременности до срока родов у ранее бесплодных пациенток основной группы статистически значимо превышала такой же показатель в группе сравнения (см. табл. 3) — это свидетельствует о произошедшей полноценной имплантации в результате сочетанного воздействия плацентарного препарата и низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). При этом репродуктивные неудачи у пациенток с бесплодием в анамнезе в виде самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей чаще отмечались после традиционного лечения с применением циклической гормональной терапии и физиопроцедур.

У женщин с привычным невынашиванием в анамнезе частота факта наступления беременности статистически сопоставима ($p>0,05$) в обеих группах. Однако значительно большее количество пролонгированных и доношенных беременностей наблюдалось в группе с плацентарно-лазерной терапией по сравнению с контролем (см. табл. 3).

После сочетанной плацентарно-лазерной терапии наступление беременности с помощью технологий ЭКО и ПЭ составило $34,1\pm3,4\%$, что приближается к современным общепопуляционным показателям эффективности ВРТ, своевременные роды отмечены в 9 случаях ($20,5\pm5,0\%$), три женщины потеряли беременность на ранних сроках, а у одной — диагностирована эктопическая. В контрольной же группе успешные попытки ЭКО и ПЭ зафиксированы у $26,9\pm3,7\%$ пациенток, были доношены 4 беременности ($15,4\pm6,0\%$), остальные закончились неразвивающимися беременностями или преждевременными родами.

В качестве причин длительного планирования беременности или отказа от дальнейших попыток пациентки называли усталость от многолетнего лечения, боязнь повторной неудачи, снижение социально-экономического статуса, развод, смену места жительства и/или работы, решение усыновить ребенка.

Таблица 3

Сравнительный анализ репродуктивных исходов у пациенток с «тонким эндометрием» при планируемой спонтанной беременности и в протоколах ВРТ

Репродуктивные исходы	Основная группа, n=111			Контрольная группа, n=56		
	Планируемая спонтанная беременность (n=67)		Беременность в прог. ВРТ (n=44)	Планируемая спонтанная беременность (n=30)		Беременность в прог. ВРТ (n=26)
	Бесплодие (n=46)	ПНБ (n=21)		Бесплодие (n=24)	ПНБ (n=6)	
Факт наступившей беременности	29 ($63,0\pm6,1\%$)	17 ($80,6\pm8,6\%$)	15 ($34,1\pm3,4\%$)	12 ($50,0\pm5,2\%$) $p=0,03$	5 ($83,3\pm15,2\%$) $p=0,08$	7 ($26,9\pm3,7\%$) $p=0,04$
Своевременные роды	25 ($54,3\pm4,3\%$)	12 ($57,1\pm3,8\%$)	9 ($20,5\pm5,0\%$)	8 ($33,3\pm9,6\%$) $p=0,02$	2 ($33,3\pm10,2\%$) $p<0,001$	4 ($15,4\pm6,0\%$) $p=0,09$
Преждевременные роды	1 ($2,17\pm2,10\%$)	1 ($4,8\pm4,6\%$)	1 ($2,3\pm2,2\%$)	1 ($4,7\pm4,3\%$) $p=0,05$	1 ($16,6\pm15,1\%$) $p=0,046$	1 ($3,8\pm3,7\%$) $p=0,04$
Неразвивающиеся беременности	2 ($4,34\pm3,00\%$)	2 ($9,5\pm6,4\%$)	2 ($4,5\pm3,1\%$)	1 ($4,7\pm4,3\%$) $p=0,08$	1 ($16,6\pm15,1\%$) $p=0,05$	2 ($7,7\pm5,2\%$) $p=0,04$
Ранний выкидыш	0	1 ($4,8\pm4,6\%$)	1 ($2,3\pm2,2\%$)	1 ($4,7\pm4,3\%$) $p=0,01$	1 ($16,6\pm15,1\%$) $p=0,046$	0
Внематочная беременность	0	0	1 ($2,3\pm2,2\%$)	1 ($4,7\pm4,3\%$) $p=0,02$	0	0
Находятся на ранних сроках беременности	1 ($2,17\pm2,10\%$)	1 ($4,8\pm4,6\%$)	1 ($2,3\pm2,2\%$)	0	0	0
Планируют беременность	17 ($37,0\pm7,1\%$)	2 ($9,5\pm6,4\%$)	25 ($56,8\pm7,4\%$)	8 ($33,3\pm9,6\%$) $p=0,07$	1 ($16,6\pm15,1\%$) $p=0,046$	15 ($57,7\pm9,7\%$) $p=0,09$
Отказ от планирования беременности	4 ($8,7\pm4,1\%$)	2 ($9,5\pm6,4\%$)	4 ($9,0\pm4,3\%$)	5 ($20,8\pm6,3\%$) $p<0,01$	0	4 ($15,4\pm6,0\%$) $p=0,03$

p — критерий статистической значимости различия результатов между группами больных.

При этом при назначении плацентарно-лазерной терапии женщины чаще утверждались в решимости достичь желанной беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная реабилитация пациенток с «тонким эндометрием» по предложенной методике с сочетанным применением гидролизата плаценты и излучения инфракрасного лазера является патогенетически обоснованной и более эффективной по сравнению с традиционными подходами в отношении улучшения структурно-функциональных параметров эндометрия и репродуктивных исходов даже у тех женщин, у которых ранее попытки восстановления фертильности были безуспешными.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. *Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030 гг.)*. URL: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/women-deliver-global-strategy/ru/. World Health Organization. *Global'naya strategiya okhrany zdorov'ya zhenshchin, detey i podrostkov (2016–2030)* [Global strategy for the health of women, children and adolescents (2016–2030)]. URL: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/women-deliver-global-strategy/ru/.
2. *Бесплодный брак. Версии и контраверсии*. Под ред. Радзинского В.Е. М: ГЭОТАР-Медиа; 2018; 404 с. *Besplodnyy brak. Versii i kontraversii* [Fruitless marriage. Versions and controversies]. Radzinskij V.E. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2018; 404 p.
3. Вознесенская Н.В., Козырева Е.В., Гафурова Д.Р., Галиуллина Л.Ф. Эндометриальная дисфункция у женщин с репродуктивными проблемами. *В мире научных открытий* 2017; 9(2–2): 96–105. Voznesenskaya N.V., Kozyreva E.V., Gafurova D.R., Galiullina L.F. Endometrial dysfunction in women with reproductive problems. *V mire nauchnykh otkrytiy* 2017; 9(2–2): 96–105.
4. Лысенко О.В., Рождественская Т.А. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней* 2017; 66(4): 46–50. Lysenko O.V., Rozhdestvenskaya T.A. The problem of "thin" endometrium in reproductive medicine: experience of application of recombinant interleukin-2 to prepare patients to assisted reproductive technologies programs. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2017; 66(4): 46–50.
5. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещёв М.А., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. *Журнал акушерства и женских болезней* 2015; 64(4): 69–77. Tolibova G.H., Tral' T.G., Kleshchev M.A., Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K. Endometrial dysfunction: an algorithm for histological and immunohistochemical studies. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2015; 64(4): 69–77.
6. Шнейдерман М.Г., Левков Л.А., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., Павлович С.В., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н., Алиева К.У., Казарян Л.М., Аксененко А.А., Кузмин А.А., Дюжева Е.В., Беляева Н.А., Фатхудинов Т.Х., Макаров А.В., Афан А.И., Владимиров И.В. Новый способ прегравидарной подготовки «тонкого» эндометрия — альтернатива гормональному лечению. *Акушерство и гинекология* 2015; 1: 51–57. Shneiderman M.G., Levkov L.A., Kalinina E.A., Smol'nikova V.Yu., Pavlovich S.V., Mishieva N.G., Abubakirov A.N., Alieva K.U., Kazaryan L.M., Akseenko A.A., Kuzemin A.A., Dyuzheva E.V., Belyaeva N.A., Fatkhudinov T.Kh., Makarov A.V., Afyan A.I., Vladimirova I.V. A new procedure for pregravid preparation of the thin endometrium is an alternative to hormonal treatment. *Akusherstvo i ginekologiya* 2015; 1: 51–57.
7. Du J., Lu H., Yu X., Lü Z., Mi L., Zhang X. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(3): e18848.
8. Tersoglio A.E., Tersoglio S., Salatino D.R., Castro M., Gonzalez A., Hinojosa M., Castellano O. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA Assist Reprod* 2020; 24(2): 118–127.
9. Краснополянская К.В., Назаренко Т.А., Левиашвили М.М., Ершова И.Ю. Клинические исходы стандартных программ ЭКО у пациенток с ультразвуковыми признаками «тонкого» эндометрия и влияние на его рецептивность интенсивной поддержки эстрогенами. *Проблемы репродукции* 2016; 22(3): 57–62. Krasnopol'skaya K.V., Nazarenko T.A., Leviashvili M.M., Ershova I.Yu. Clinical outcomes of standard IVF in patients with ultrasonographic evidence of "thin" endometrium and the influence of intensive estrogen support on endometrial receptivity. *Problemy reprodukcii* 2016; 22(3): 57–62.
10. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Есарева А.В. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2016; 16(5): 29–36. Melkozzerova O.A., Bashmakova N.V., Esareva A.V. Problems of embryo/endometrium communication: markers of dysfunction and mechanisms of action. *Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa* 2016; 16(5): 29–36.
11. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А., Бабиченко И.И., Вандышева Р.А. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. *Архив патологии* 2017; 79(6): 22–29. Mikhaleva L.M., Boltovskaya M.N., Mikhalev S.A., Babichenko I.I., Vandyshcheva R.A. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkhiv patologii* 2017; 79(6): 22–29.
12. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С., Иванова Т.В., Милославский Ю.В. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология* 2017; 3: 139–146. Serebrennikova K.G., Kuznetsova E.P., Ivanova T.V., Miloslavskiy Yu.V. Pregravidar preparation of the thin endometrium in assisted reproductive technologies programs. *Akusherstvo i ginekologiya* 2017; 3: 139–146.

Vanke E.S., Ivanova T.V., Miloslavsky Yu.V. Pregravid preparation in patients with thin endometrium in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya* 2017; 3: 139–146.

13. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L., Eijkemans M.J.C., Mol B.W., Opmeer B.C., Broekmans F.J.M. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20(4): 530–541.

14. Половнева М.И., Корнеева И.Е., Бурменская О.В. Современные методы оценки «окна имплантации» у пациенток, проходящих лечение в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология* 2018; 7: 26–30. Polovneva M.I., Korneeva I.E., Burmenskaya O.V. Current methods for estimating the window of implantation in patients undergoing IVF treatment. *Akusherstvo i ginekologiya* 2018; 7: 26–30.

15. Mouhayar Y., Franasiak J.M., Sharara F.I. Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(4): 607–611.

16. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки. *Гинекология* 2016; 18(2): 44–50. Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rashidov T.N. Chronic endometritis as a result of infectious inflammatory diseases of the uterus. *Ginekologiya* 2016; 18(2): 44–50.

17. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hirata K., Takahashi A., Tsuji S., Takashima A., Amano T., Tsuji S., Ono T., Kaku S., Kasahara K., Moritani S., Kushima R., Murakami T. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45(5): 951–960.

18. Богдасаров А.Ю., Козырева Е.В., Маланина Е.Н. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия. В кн.: *Год здравоохранения: перспективы развития отрасли. Материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции*. Ульяновск: Артишок; 2016; с. 15–17. Bogdasarov A.Yu., Kozyreva E.V., Malanina E.N. Rol' matochnoy gemodinamiki v otsenke retseptivnosti endometriya. V kn.: *God zdavookhraneniya: perspektivy razvitiya otrasli. Materialy 51-y mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy meditsinskoy konferentsii* [The role of uterine hemodynamics in the assessment of endometrial receptivity. In: Year of healthcare: prospects for the development of the industry. Materials of the 51st interregional scientific and practical medical conference]. Ulyanovsk: Artishok; 2016; p. 15–17.

19. Оразов М.Р., Краснополянская К.В., Силантьева Е.С., Михалева Л.М., Ершова И.Ю., Лагутина Е.В., Семенов П.А. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается. *Трудный пациент* 2020; 18(8–9): 13–19. Orazov M.R., Krasnopol'skaya K.V., Silant'eva E.S., Mikhaleva L.M., Ershova I.Yu., Lagutina E.V., Semenov P.A. "Problematic" endome-

trium as a factor of infertility: the search for ways to overcome it continues. *Trudnyj pacient* 2020; 18(8–9): 13–19.

20. Абдурахманова Н.Ф., Гвоздева А.Д., Зиганшина М.М., Долгушина Н.В. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием. *Гинекология* 2019; 21(1): 23–27. Abdurahmanova N.F., Gvozdeva A.D., Ziganshina M.M., Dolgushina N.V. Results of assisted reproductive technology programs in patients with "thin" endometrium. *Ginekologiya* 2019; 21(1): 23–27.

21. Lian R., Wang X., Lin R., Zeng H., Zeng Y., Liu S. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor on the treatment of thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer cycles: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2020; 36(4): 370–374.

22. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н., Коваленко М.А. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология* 2015; 5(Спецвыпуск): 42–49. Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rashidov T.N., Kovalenko M.A. Problem of thin endometrium and its possible solutions. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya* 2015; 5(Suppl): 42–49.

23. Мотовилова Т.М., Зиновьева О.С., Качалина Т.С., Чикалова К.И. Способ лечения эндометриальной дисфункции. Патент РФ 2655538. 2018. Motovilova T.M., Zinov'eva O.S., Kachalina T.S., Chikalova K.I. Method for the treatment of endometrial dysfunction. Patent RU 2655538. 2018.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Т.М. Мотовилова, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Т.С. Качалина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

О.С. Зиновьева, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

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

Л.В. Боровкова, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Ю.А. Гагаева, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Мотовилова Татьяна Михайловна, e-mail: tatyana.m.motovilova@gmail.com.

ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ИССЛЕДОВАНИИ ПРОВОДИМОСТИ ПОЛОВОГО НЕРВА

УДК 616.8

14.01.11 — нервные болезни

Поступила 01.10.2021

А.В. Сливкина¹, К.М. Беляков¹, Е.А. Антипенко¹, О.С. Стрельцова¹, Е.А. Александрова¹, И.В. Бородачева²

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

²ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

Цель работы — исследование проводимости полового нерва с применением магнитной стимуляции и регистрацией М-ответов с разных мышц промежности.

Материалы и методы. Было обследовано 66 здоровых добровольцев в возрасте от 21 до 69 лет (средний возраст $39,3 \pm 14,4$ года), из них 45 мужчин и 21 женщина. В первую группу вошли обследуемые, у которых отведение потенциалов осуществлялось с правой бульбокавернозной мышцы (БКМ), во вторую — с левой, в третью — с наружного анального сфинктера (НАС). Проводимость полового нерва оценивали с помощью магнитного стимулятора «Нейро-МС/Д» и электронейромиографа «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», РФ). При наличии М-ответов определялась величина их латентности. В настоящее время нет однозначно принятых нормативных показателей латентности М-ответов мышц тазового дна. В качестве клинического примера был рассмотрен пациент с подозрением на пудендоневропатию.

Результаты и обсуждение. Статистически значимых различий между группами по величине латентности М-ответов, в том числе по полу и возрасту, не было получено. Латентность М-ответов при отведении потенциалов с правой и левой БКМ составила $5,37 \pm 2,20$ мс, с НАС — $6,13 \pm 2,99$ мс. Отведение потенциалов с правой и левой БКМ дает возможность оценить проводимость отдельно по каждому из половых нервов. Предложенный способ позволяет диагностировать поражение полового нерва, когда методы визуализации (УЗИ, МРТ) неинформативны.

Заключение. Диагностическая магнитная стимуляция и предложенный способ наложения поверхностных отводящих электродов на мышцы тазового дна упрощают исследование проводимости полового нерва у пациентов с подозрением на пудендоневропатию. Определены нормативные показатели латентности М-ответов мышц промежности при использовании данной методики.

Ключевые слова: половой нерв; магнитная стимуляция; бульбокавернозный рефлекс; невропатия полового нерва; пудендальная невралгия; тазовое дно.

THE USE OF MAGNETIC STIMULATION IN THE STUDY OF PUDENDAL NERVE CONDUCTION

A.V. Slivkina¹, K.M. Belyakov¹, E.A. Antipenko¹, O.S. Streltsova¹, E.A. Alexandrova¹, I.V. Borodacheva²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

²"Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after Semashko", Nizhny Novgorod

The aim of the work is to study the conduction of the pudendal nerve using magnetic stimulation and registration of M-responses from different muscles of the perineum.

Materials and methods. We examined 66 healthy volunteers aged 21 to 69 years (mean age 39.3 ± 14.4 years), there were 45 men and 21 women. The first group included subjects whose potentials were diverted from the right bulbocavernosus muscle (BCM), the second one — from the left, and the third one — from the external anal sphincter (NAS). The conductivity of the pudendal nerve was assessed using a Neuro-MS/D magnetic stimulator and a Neuro-MEP-4 electroneuromyograph (Neurosoft, RF). In the presence of M-responses, the value of their latency was determined. Currently, there are no unambiguously accepted normative indicators of the latency of the M-responses of the pelvic floor muscles. A patient with suspected pudendoneuropathy was considered as a clinical example.

Results and discussion. There was no statistically significant difference between the groups in terms of the M-response latency, including gender and age. The latency of M-responses in the derivation of potentials from the right and left BCM was 5.37 ± 2.20 ms, with NAS — 6.13 ± 2.99 ms. Abduction of potentials from the right and left BCM makes it possible to evaluate the conductance separately for each of the genital nerves. The proposed method makes it possible to diagnose damage to the pudendal nerve when imaging methods (ultrasound, MRI) are not informative.

Conclusion. Diagnostic magnetic stimulation and the proposed method of applying surface abduction electrodes to the pelvic floor muscles simplify the study of pudendal nerve conduction in patients with suspected pudendoneuropathy. The normative indicators of the latency of the M-responses of the muscles of the perineum were determined using this technique.

Key words: pudendal nerve; magnetic stimulation; bulbocavernous reflex; neuropathy of the pudendal nerve; pudendal neuralgia, pelvic floor.

ВВЕДЕНИЕ

При применении магнитной стимуляции частота получения моторных ответов (М-ответов) с мышц тазового дна приближается к 100%. Магнитная стимуляция безболезненна, неинвазивна и имеет узкий круг противопоказаний. Однако четкий технический алгоритм использования магнитной стимуляции в исследовании проводимости полового нерва в настоящее время отсутствует.

Половой нерв (S2–S4) является смешанным, иннервирует мышцы и кожу промежности, мочеиспускательный канал, пещеристые тела [1, 2]. Наиболее частыми формами пудендоневропатий (пудендалных невропатий, невропатий полового нерва) являются компрессионно-ишемические (туннельные) и травматические [3]. Реже основу патогенеза невропатии полового нерва составляют диабетические, дисметаболические и дизиммунные механизмы [4, 5]. Обсуждается возможность изолированного поражения полового нерва при герпетической инфекции [3].

В клинической картине туннельных пудендоневропатий преобладает болевой синдром. Согласно Нантским диагностическим критериям (2006), болевой синдром при пудендалной невропатии характе-

ризуется невропатической болью в зоне иннервации полового нерва, преимущественно в положении сидя; боль не мешает сну, не сопровождается объективным снижением тактильной чувствительности и купируется после диагностической блокады [3, 6].

Нантские критерии характеризуют только болевой компонент пудендоневропатий. Однако клиническими признаками невропатии полового нерва также являются гипалгезия в зоне пудендалной иннервации и нарушение функции сфинктеров промежности.

В качестве общепринятых способов нейрофизиологической оценки функции полового нерва можно выделить два основных: стимуляционную электро-нейромиографию полового нерва и игольчатую миографию с бульбокавернозных мышц (БКМ) и наружного анального сфинктера (НАС) [3, 7]. Недостатками методик с применением электростимуляции являются болезненность, дискомфорт для пациента при введении отводящих электродов в прямую кишку или во влагалище, а также низкая частота получения М-ответов даже у здоровых испытуемых. Игольчатая миография опасна травмированием структур промежности и инвазивностью [7].

Альтернативным способом исследования функции полового нерва можно считать диагностическую магнитную стимуляцию. Магнитная стимуляция включает болевые ощущения у пациента, процедура

неинвазивна, отличается небольшим числом противопоказаний. В итоге получение М-ответов, пригодных для анализа, приближается к 100% [7].

Общепринятым критерием, характеризующим проводимость полового нерва, считается величина терминальной латентности полученного М-ответа. При этом в опубликованной отечественной и зарубежной литературе не представлен четкий технический алгоритм осуществления магнитной стимуляции полового нерва и отсутствуют общепринятые показатели нормы латентности М-ответов мышц тазового дна [8, 9].

Цель работы — исследование проводимости полового нерва с применением магнитной стимуляции и регистрацией М-ответов с разных мышц промежности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 66 здоровых добровольцев в возрасте от 21 до 69 лет (средний возраст $39,3 \pm 14,4$ года), из них 45 мужчин и 21 женщина. Критериями включения в исследование явились отсутствие жалоб, характерных для пудендальной не-

вропатии, отсутствие неврологических, желудочно-кишечных, гинекологических, урологических заболеваний, травм таза и операций на органах малого таза в анамнезе, нормальные данные физикального (в том числе неврологического) обследования. Критериями исключения являлись жалобы, характерные для пудендальной невропатии, отклонения от нормы, выявленные в объективном статусе, возраст младше 18 и старше 70 лет, отказ от участия в исследовании.

Обследование пациентов проводилось с февраля 2018 г. по апрель 2021 г. Было сформировано три группы сравнения. В первую вошли обследуемые, у которых отведение потенциалов осуществлялось с правой БКМ, во вторую — с левой, в третью — с НАС. При наличии М-ответов оценивалась величина их латентности.

Для исследования проводимости полового нерва использовался магнитный стимулятор «Нейро-МС/Д», совмещенный с электронейромиографом «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», РФ). Центр круглого индуктора диаметром 15 см прикладывался на уровне остистых отростков II–IV крестцовых позвонков по срединной линии так, чтобы ток в катушке индуктора был

Таблица 1

Сравнение величин латентности М-ответов мышц промежности в зависимости от места отведения потенциалов у здоровых добровольцев

Мышца, с которой регистрировался М-ответ	Латентность, мс		Абсолютные значения латентности, мс
	М±SD	95% ДИ	
Правая БКМ	5,37±2,46	4,18–6,55	2,51–9,53
Левая БКМ	5,38±1,97	4,43–6,33	2,25–10,30
НАС	6,13±2,99	5,07–7,20	2,12–11,40

Примечания: М — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал; БКМ — бульбокавернозная мышца, НАС — наружный анальный сфинктер.

Таблица 2

Значения величин латентности М-ответов мышц промежности в зависимости от пола здоровых добровольцев

Мышца, с которой регистрировался М-ответ	Латентность, мс		Абсолютные значения латентности, мс
	М±SD	95% ДИ	
Правая и левая БКМ			
Мужчины, n=45	5,41±2,39	4,49–6,34	2,25–10,30
Женщины, n=21	4,80±2,13	3,28–6,33	0,94–8,73
НАС			
Мужчины, n=45	6,81±3,35	5,09–8,53	2,25–11,40
Женщины, n=21	5,42±2,47	4,10–6,73	2,12–10,70

Примечания: БКМ — бульбокавернозные мышцы; НАС — наружный анальный сфинктер; М — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Значения величин латентности М-ответов мышц промежности в зависимости от возраста здоровых добровольцев

Мышцы, с которых регистрировался М-ответ	Латентность, мс		Абсолютные значения латентности, мс
	M±SD	95% ДИ	
Правая и левая БКМ			
21–35 лет, n=20	4,07±2,52	4,89–7,25	2,51–10,30
36–45 лет, n=16	4,53±1,14	2,72–5,34	3,50–6,99
46–55 лет, n=13	4,86±2,80	2,41–6,32	2,25–7,54
55–69 лет, n=17	4,53±1,06	3,77–5,29	3,18–6,48
НАС			
21–35 лет, n=20	6,47±1,38	3,67–5,27	2,12–6,61
36–45 лет, n=16	4,08±1,45	3,77–5,40	2,65–9,40
46–55 лет, n=13	5,05±2,83	1,53–8,57	2,25–9,39
55–69 лет, n=17	6,55±1,87	4,90–7,20	3,28–9,70

Примечания: БКМ — бульбокавернозные мышцы; НАС — наружный анальный сфинктер; М — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал.

направлен против часовой стрелки для правой стороны и по часовой стрелке для левой стороны. Стимуляцию проводили до получения пригодного для анализа М-ответа. Мощность магнитного поля устанавливали 100% (2,2–2,6 Тл).

Отведение потенциалов было выполнено двумя способами: с НАС и с правой и левой БКМ (подана заявка на изобретение № 2021109288 от 05.04.2021 «Способ нейрофизиологического исследования моторной порции полового нерва при пудендоневропатиях»). В первом случае активный отводящий электрод накладывали на НАС, референтный — на внутреннюю поверхность любого бедра. Во втором случае активный электрод накладывали поочередно на правую и левую БКМ, референтный электрод крепился к внутренней поверхности одноименного бедра. В качестве отводящих электродов использовали одноразовые пластинчатые самоклеящиеся электроды («Fiab», Италия).

Результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 26. Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для выявления статистически значимых различий нормально распределенных данных применяли однофакторный дисперсионный анализ с последующим проведением апостериорного теста (поправки Бонферрони) и Т-критерий для независимых выборок. Результаты представляли в виде M±SD (где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение). В качестве критического уровня значимости был принят $p < 0,05$.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол иссле-

дования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех обследованных здоровых добровольцев удалось зарегистрировать М-ответы исследуемых мышц. При изучении проводимости полового нерва были получены следующие результаты по величинам латентности М-ответов (табл. 1).

Значение латентности М-ответов при отведении потенциалов с правой и левой БКМ суммарно составило $5,37 \pm 2,20$ мс (95% ДИ 4,65–6,10 мс). Статистически значимых различий по полу, возрасту, величинам латентности М-ответов между исследуемыми группами пациентов при отведении потенциалов от правой и левой БКМ и НАС получено не было (табл. 2 и 3).

Примеры М-ответов, полученных у здорового добровольца, приведены на рисунке 1.

Клинический случай

Пациентка У., 31 год. Находилась на стационарном лечении в урологическом отделении с диагнозом: «Хроническая тазовая боль по типу вагинального и уретрального болевого синдрома». Предъявляла жалобы на жжение в уретре, усиливающееся в конце акта мочеиспускания, простреливающие боли во влагалище, больше слева, усиливающиеся при половом акте, подтекание мочи при напряжении (пользуется прокладками). Характер труда — сидячий, умственный. Считает себя больной около 3 мес, лечилась у уролога и гинеколога по месту жительства без эффекта.

Осмотр гинеколога: наружные половые органы

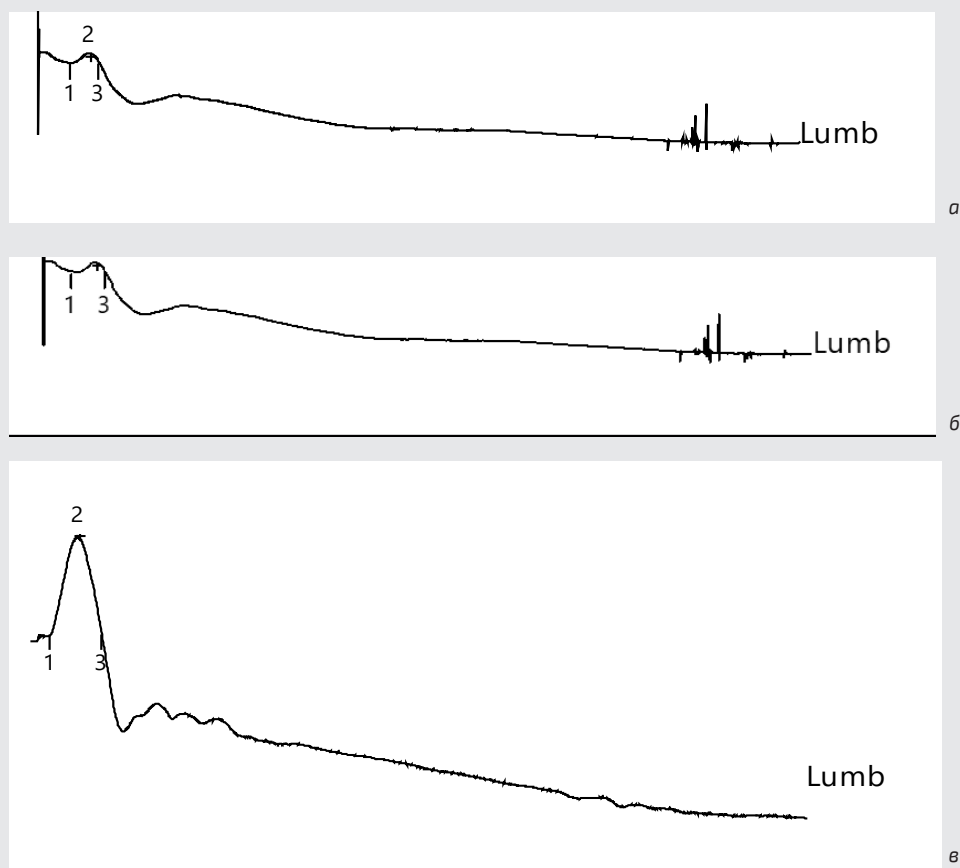


Рис. 1. Примеры М-ответов, полученных у здорового добровольца: а —отводящий электрод на правой *m. bulbocavernosus*, латентность М-ответа 4,90 мс; б — отводящий электрод на левой *m. bulbocavernosus*; латентность М-ответа 4,23 мс; в — отводящий электрод на *m. sphincter ani*, латентность 2,05 мс

сформированы правильно, по женскому типу. *Per vaginam* — пальпация болезненная, преимущественно в области крестцово-остистых связок, больше слева, болезненность в области шейки мочевого пузыря. В неврологическом статусе: болевая гипестезия в зоне иннервации полового нерва слева, анальный и бульбокавернозный рефлекс снижены. По диагностическому опроснику невропатической боли DN4 было набрано 5 баллов.

В лабораторных анализах крови и мочи клинически значимых отклонений от нормы нет. По данным УЗИ внутренней половой артерии (трансперинеальный доступ): кровоток магистрального типа с обеих сторон, ход артерий прямолинейный, линейная скорость кровотока не снижена (21,4 см/с справа и 19,3 см/с слева), диаметр артерии справа 1,4 см, слева — 1,1 см. Прицельная МРТ канала полового нерва (канала Алкока): половые нервы и прилежащие структуры без особенностей.

Выполнена магнитная стимуляция с отведением потенциалов с БКМ и НАС (табл. 4, рис. 2).

Из таблицы 4 следует, что показатели у пациентки У., 31 года, превышают полученные нами

нормативы латентности М-ответов при отведении потенциалов с этих мышц. Сделан вывод о нарушении проводимости по левому половому нерву. Таким образом, инструментальные данные, полученные методом диагностической магнитной стимуляции полового нерва у больной У., 31 года, согласуются с клинической картиной и данными объективного осмотра.

Пациентке был уточнен неврологический диагноз «Компрессионно-ишемическая невропатия левого полового нерва, стойкий выраженный хронический болевой синдром» (код по МКБ-10 G58.8 «Другие уточненные мононевропатии»). Проведен курс лечения (НПВС, amitriptilin, gabapentin, психотерапия, низкоинтенсивная лазерная терапия и гипербарическая оксигенация) с контролем состояния через 4 мес.

После лечения выполнена повторная магнитная стимуляция с регистрацией М-ответов (табл. 5).

На фоне лечения уменьшились величины латентности М-ответов при отведении потенциалов с левой БКМ (13,31 мс против исходных 15,65 мс) и с НАС (9,28 мс против исходных 10,30 мс), что мо-

Таблица 4

Показатели латентности М-ответов мышц промежности при проведении магнитной стимуляции полового нерва у пациентки У., 31 года, до лечения

Показатель	Правая БКМ	Левая БКМ	НАС
Латентность, мс	6,09	15,65	10,30
Референсный интервал величины латентности, мс	5,37±2,20		6,13±2,99

Таблица 5

Показатели латентности М-ответов мышц промежности при проведении магнитной стимуляции полового нерва у пациентки У., 31 года, после лечения

Показатель	Правая БКМ	Левая БКМ	НАС
Латентность, мс	6,11	13,31	9,28
Референсный интервал величины латентности, мс	5,37±2,20		6,13±2,99

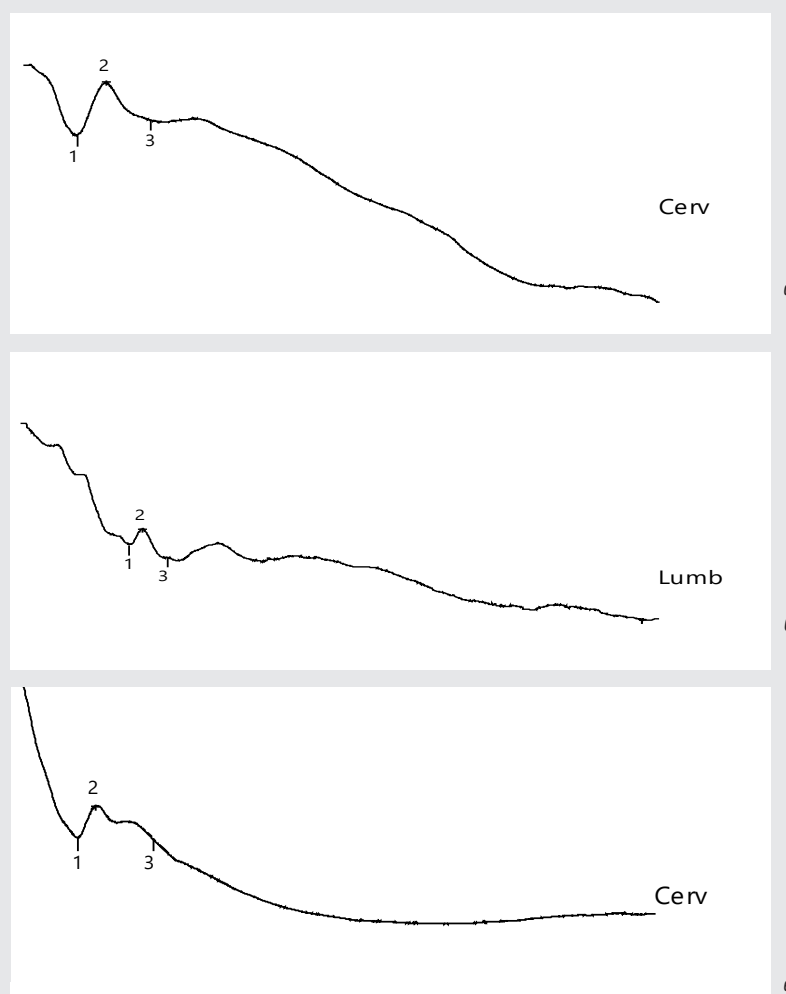


Рис. 2. Полученные М-ответы мышц промежности при проведении магнитной стимуляции полового нерва у пациентки У., 31 года, до лечения: а — отводящий электрод на правой *m. bulbocavernosus*, латентность 6,09 мс; б — отводящий электрод на левой *m. bulbocavernosus*, латентность 15,65 мс; в — отводящий электрод на *m. sphincter ani*, латентность 10,30 мс

жет свидетельствовать об улучшении проводимости левого полового нерва. Субъективно пациентка отметила, что стала чувствовать себя лучше, жжение в уретре уменьшилось, простреливающие боли во влагалище стали меньше, улучшился контроль над удержанием мочи.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени не было исследований проводимости полового нерва с применением магнитной стимуляции на достаточно большой выборке пациентов.

Для исследования проводимости полового нерва можно использовать отведение потенциалов с НАС, а также с правой и левой БКМ. Последнее предполагает латерализацию М-ответов, т.е. позволяет оценить проводимость по каждому из половых нервов в отдельности, когда это необходимо. Отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами по латентности М-ответов при отведении потенциалов с БКМ и НАС можно объяснить тем, что разность в расстоянии от места стимуляции до каждой из этих мышц незначительна.

В настоящее время нет однозначно принятых нормативных показателей величин латентности М-ответов мышц тазового дна. Полученная нами величина латентности М-ответов БКМ составила $5,37 \pm 2,20$ мс, что согласуется с ранее опубликованными данными [8]. Величина латентности М-ответов при отведении потенциалов с НАС оказалась равной $6,13 \pm 2,99$ мс и вдвое превысила аналогичные показатели в ранее опубликованных исследованиях. Последнее может быть объяснено применением разных типов отводящих электродов (игольчатых, внутрианальных или поверхностных накожных) и, соответственно, разной степенью контакта электродов с исследуемой мышцей. В ранее опубликованных работах отведение потенциалов с НАС осуществлялось игольчатыми и внутрианальными электродами. В нашем исследовании впервые были использованы поверхностные отводящие электроды с НАС, что упрощает исследование проводимости полового нерва и не приносит дискомфорт пациенту.

Клинический пример иллюстрирует ценность предложенного метода в диагностике поражения полового нерва. На наш взгляд, диагностическая магнитная стимуляция может рассматриваться в качестве метода выбора в диагностике пудендальных невропатий. Особенно важным данный метод представляется при отсутствии УЗИ- и/или МРТ-признаков вазоневрального конфликта между внутренней половой артерией и половым нервом в канале Алкока. Своевременная диагностика и терапия пудендальной невропатии в большинстве случаев позволяет избежать хирургических вмешательств на половом нерве.

В более ранних исследованиях магнитная стимуля-

ция чаще всего проводилась транскраниально и транслумбально с захватом центрального и периферического мотонейронов. Наша методика с расположением магнитного индуктора на уровне II–IV крестцовых позвонков позволяет исключить вовлечение спинальных мотонейронов и оценить функцию только периферической части нейромоторного аппарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностическая магнитная стимуляция и предложенный способ наложения поверхностных отводящих электродов на мышцы тазового дна значительно упрощают исследование проводимости полового нерва у пациентов с подозрением на пудендоневропатию. В данной работе определены нормативные показатели латентности М-ответов бульбокавернозных мышц и наружного анального сфинктера при магнитной стимуляции вентральных крестцовых корешков. Мы рекомендуем использовать полученные нормативы в клинической практике для оценки проводимости полового нерва.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 19–07–00395.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chowdhury S.K., Trescot A.M. Pudendal nerve entrapment. In: *Peripheral nerve entrapments. Clinical diagnosis and management*. Trescot A.M. (editor). Springer; 2016; p. 499–514, https://doi.org/10.1007/978-3-319-27482-9_47.
2. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. *Атлас анатомии человека*. Т. 4. М: Новая волна; 2018; 316 с. Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov Ya.R., Sinel'nikov A.Ya. *Atlas anatomii cheloveka*. T. 4 [Atlas of human anatomy. Vol. 4]. Moscow: Novaya volna; 2018; 316 p.
3. Извозчиков С.Б. *Туннельные пудендоневропатии*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020; 64 с. Izvozchikov S.B. *Tunnel'nye pudendonevropatii* [Tunnel pudendoneuropathies]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020; 64 p.
4. Хрулев А.Е. Дефицитарные, дисметаболические и диализные периферические нейропатии. *Медицинский альманах* 2017; 5: 185–186. Khrulev A.E. Deficiency, dysmetabolic and dialysis peripheral neuropathies. *Medicinskij al'manah* 2017; 5: 185–186.
5. Хрулев А.Е., Шиянова Н.А., Сорокоумова С.Н., Касаткин Д.С., Григорьева В.Н., Беляков К.М., Романова Е.С., Янкевич Д.С. Острые и хронические дизиммунные полиневропатии в условиях пандемии COVID-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни* 2021; 11(2): 17–27. Khrulev A.E., Shiyanova N.A., Sorokoumova S.N., Kasatkin D.S., Grigoryeva V.N., Belyakov K.M., Romanova E.S., Yankevich D.S. Acute and chronic dysimmune polyneuropathies in the context of the COVID-19 pandemic: pathogenesis, features of the clinical picture, diagnosis and therapy (literature review). *Nervno-myshechnye bolezni* 2021; 11(2): 17–27.
6. *European Association of Urology Guidelines* 2020. URL:

https://drive.google.com/file/d/1SNc_dYzuv2jaZGnlY1HbqaL7x9k-MvtwQ/view?usp=drivesdk.

7. Николаев С.Г. *Электрмиография. Клинический практикум*. Иваново: ПресСто; 2013; 394 с. Nikolaev S.G. *Elektromiografiya. Klinicheskiy praktikum* [Electromyography. Aclinical practice]. Ivanovo: PresSto; 2013; 394 p.

8. Bianchi F., Squintani G.M., Osio M., Morini A., Bana C., Ardolino G., Barbieri S., Bertolasi L., Caramelli R., Cogiamanian F., Currà A., de Scisciolo G., Foresti C., Frasca V., Frasson E., Inghilleri M., Maderna L., Motti L., Onesti E., Romano M.C., Del Carro U. Neurophysiology of the pelvic floor in clinical practice: a systematic literature review. *Funct Neurol* 2017; 32(4): 173–193, <https://doi.org/10.11138/fneur/2017.32.4.173>.

9. Tantiphlachiva K., Attaluri A., Valestin J., Yamada T., Rao S.S. Translumbar and transsacral motor-evoked potentials: a novel test for spino-anorectal neuropathy in spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(5): 907–914, <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.478>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А. В. Сливкина, ассистент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследо-

вательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

К. М. Беляков, д.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е. А. Антипенко, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

О. С. Стрельцова, д.м.н., доцент кафедры урологии им Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е. А. Александрова, к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И. В. Бородачева, к.м.н., врач ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород.

Для контактов: Сливкина Александра Валерьевна, e-mail: Sandonata@yandex.ru

ДИАГНОСТИКА ОСТРОЙ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У ДЕТЕЙ

УДК 616.34-007.272-07-053.2

14.01.19 — детская хирургия

Поступила 15.05.2021

О. А. Кульчицкий, А. Е. Соловьев

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань

Цель — определить возможности лабораторных и эндоскопических методов диагностики ишемических нарушений кишечника при острой странгуляционной кишечной непроходимости (ОСКН) у детей в зависимости от стадии заболевания.

Материалы. В период 2017–2021 гг. на базе Рязанской областной детской клинической больницы 37 детям с ОСКН проводилось общепринятое обследование, включая УЗИ и рентгенографию брюшной полости, лапароскопию, а также исследование уровня лактата в крови (молочной кислоты).

Результаты. Установлено, что уровень лактата и лапароскопическое исследование позволяют диагностировать ишемию у детей с ОСКН. У детей с I стадией ОСКН (первые 12 ч) уровень лактата составил до 2,4 ммоль/л и достоверно не отличался от нормального, со II стадией превышал норму в 1,5–2 раза (3–4 ммоль/л) и значительно превосходил норму у детей с III стадией заболевания (более 4 ммоль/л).

Заключение. Уровень лактата и лапароскопия при ОСКН у детей являются важными факторами диагностики ишемии кишечника.

Ключевые слова: ишемия; острая странгуляционная кишечная непроходимость; эндоскопия; лабораторная диагностика; дети.

DIAGNOSIS OF ACUTE STRANGULATED INTESTINAL OBSTRUCTION IN CHILDREN

O.A. Kulchitskij, A.E. Solovyev

Ryazan State Medical University, Ryazan

The aim is to determine the possibilities of laboratory and endoscopic methods for diagnosing ischemic intestinal disorders in acute strangulated intestinal obstruction (ASIO) in children depending on the stage of the disease.

Materials. Within the period of 2017–2021 in the Ryazan Regional Children's Clinical Hospital, 37 children with ASIO underwent a generally accepted examination, including ultrasound and abdominal cavity X-ray, laparoscopy, as well as a study of the level of lactate in the blood (lactic acid).

Results. The lactate level and laparoscopic examination were found to make it possible to diagnose ischemia in children with ASIO. In children with stage I ASIO (the first 12 hours), the lactate level was up to 2.4 mmol/l and did not differ significantly from normal, with stage II it exceeded the normal rate by 1.5–2 times (3–4 mmol/l) and significantly exceeded the normal rate in children with stage III of the disease (more than 4 mmol/l).

Conclusion. Lactate levels and laparoscopy in children with ASIO are important factors in the diagnosis of intestinal ischemia.

Key words: ischemia; acute strangulated intestinal obstruction; endoscopy; laboratory diagnostics; children.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическое повреждение играет важную роль в этиологии и патогенезе заболеваний органов брюшной полости [1–4]. Особую актуальность это приобретает в условиях экстренной хирургии в оценке степени этих нарушений, выбора рациональной тактики при острых ишемических поражениях кишечника [5–8].

Механизм острой странгуляционной кишечной непроходимости (ОСКН) связан с тем, что спайки (тяжи) передавливают петлю кишки вместе с брыжейкой. Это вызывает резкую боль у ребенка, вплоть до коллаптоидного состояния. Боли длятся, пока не погибнут нервные окончания ущемленной кишки и брыжейки. Это компенсированная стадия, которая длится не менее 12 ч. Следующая стадия — субкомпенсированная, которая продолжается до 24 ч с момента ущемления. В этой стадии боли уменьшаются, но появляются признаки интоксикации, обезвоживания и пареза кишечника. В третьей стадии, декомпенсированной, наступает некроз кишки, возникают перфорация кишки и перитонит. Состояние ребенка очень тяжелое за счет выраженного эндотоксикоза [9].

Критериями выделения стадий явились время, прошедшее с момента заболевания, особенности клиники, лабораторные показатели, результаты рентгенологических и инструментальных исследований, а также лапароскопии и оперативных вмешательств.

В клинической практике для оценки кровообращения в кишечнике обычно пользуются визуальными признаками — они основываются на анализе цвета, блеска серозной оболочки, пульсации брыжеечных сосудов, наличии перистальтических сокращений,

характера выпота брюшной полости. Однако они достаточно субъективны.

Как известно, молочная кислота (лактат) считается точным маркером кислородной недостаточности и накопление его в сыворотке крови свидетельствует о недостаточной оксигенации кишки [10, 11]. Повышение уровня лактата отражает серьезную циркуляторную недостаточность и является важным показателем тканевой перфузии.

Цель — определить изменения концентрации лактата в крови для диагностики ишемических нарушений кишечника и возможности эндоскопических методов при ОСКН у детей в зависимости от стадии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2017–2021 гг. на базе Рязанской областной детской клинической больницы наблюдали 37 детей с ОСКН. Мальчиков было 27, девочек — 10. 16 детей поступили в первые 12 ч от момента начала заболевания (I стадия ОСКН), у 12 — длительность заболевания составила от 12 до 24 ч (II стадия ОСКН), 9 детей — спустя 24 ч (III стадия ОСКН).

Все дети были ранее оперированы по поводу острого аппендицита, пороков желудочно-кишечного тракта, язвенно-некротического энтероколита, онкологических заболеваний.

Общее состояние у всех детей с I стадией соответствовало средней степени тяжести, характеризовалось наличием острых схваткообразных болей в животе, тошнотой, рвотой светлым желудочным содержимым или с желчью, отказом от еды, беспокойством. У 4 детей со II стадией наблюдали схо-

жую картину, однако у 8 детей при поступлении состояние было тяжелым, на первое место выходили признаки интоксикации и обезвоживания, боль в животе притуплялась или стихала. Отмечалась рвота застойным содержимым, нарастал парез кишечника, отсутствовал стул, температура тела держалась на субфебрильных значениях, ребенок становился вялым и адинамичным. При III стадии ОСКН все 9 детей поступали в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. В клинической картине наблюдали выраженную интоксикацию в сочетании с перитонитом, шоком и органной дисфункцией.

Детям проводили общепринятое обследование, включая УЗИ и рентгенографию органов брюшной полости. Особое внимание уделяли определению уровня лактата крови и лапароскопии. Анализ осуществляли в момент поступления в стационар и в послеоперационном периоде на 3-и, 5-е и 7-е сутки для коррекции ацидоза и восстановления адекватной перфузии крови в органах и тканях. Измеряли уровень лактата в плазме крови «колориметрическим тестом для определения лактата в сыворотке, плазме и цереброспинальной жидкости» [12] с использованием теста *sentinel diagnostics* (Италия) в автоматическом биохимическом анализаторе *Mindray* (КНР).

Статистический анализ проводили в программе Statistica 10. Для определения нормальности распределения применяли критерий Шапиро–Уилка, медианный тест, построение гистограмм и нормально-вероятностные графики. В зависимости от распределения анализировали различия уровня лактата между группой здоровых детей и стадии заболевания с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим парным сравнением уровня лактата между стадиями заболевания в возрастных группах. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

36 детей было прооперировано, одного ребенка с III стадией ОСКН не удалось прооперировать в связи с крайней степенью тяжести при поступлении, полиорганной дисфункцией, рефрактерной к интенсивной терапии. 12 детям с I стадией

ОСКН адгезиолизис выполнен лапароскопически, 4 пациентам — произведен через лапаротомию. Во всех случаях из ущемления высвобождена жизнеспособная кишка. При II стадии ОСКН лапароскопический адгезиолизис выполнен 4 детям, остальным 8 потребовалась лапаротомия. В 2 случаях наблюдали некротизированные петли кишечника, производилась резекция кишки, выводились цеко и еюностомы. На III стадии ОСКН у детей наблюдали некротизированные петли кишечника. Проводилась срединная лапаротомия, резекция кишечника, брюшная полость санировалась и дренировалась, интубировался кишечник, выводились стомы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ОСКН содержание лактата в крови (табл. 1) у новорожденных детей, детей грудного возраста и старших детей при поступлении было умеренно повышено; статистически значимые различия между I стадией и здоровыми детьми выявлены только в старшей возрастной группе ($p < 0,05$).

У детей со II стадией ОСКН во всех возрастных группах уровень лактата превышал норму в 2 раза, статистически значимые различия имелись во всех возрастных группах ($p < 0,01$) и в парном сравнении с группой I стадии ($p_{I-II} < 0,01$).

Значительное превышение нормы содержания уровня лактата в крови детей с ОСКН III стадии мы связываем с нарастающей ишемией на фоне тяжелого общего состояния. Статистически значимые различия выявлены во всех возрастных группах ($p < 0,001$), однако у новорожденных в парном сравнении с группой II стадии различия менее выражены ($p_{II-III} < 0,05$), чем у детей старшего возраста ($p_{II-III} < 0,01$). В 7 случаях рост лактата в крови позволил подтвердить повторно возникшую ишемию в послеоперационном периоде. У 32 детей с благоприятным течением послеоперационного периода уровень лактата начинал снижаться со 2-го дня и достигал нормальных величин к 3-м суткам.

Таблица 1

Уровень лактата (ммоль/л) у новорожденных, грудных детей и детей старшего возраста с ОСКН

Возраст	Норма	Здоровые дети	I стадия	II стадия	III стадия
Новорожденные	0,5–2,2	2,0±0,4	2,7±0,3, $p > 0,05$	4,5±0,4, $p < 0,01$	6,5±0,4, $p < 0,001$
Грудные дети	0,5–2,2	1,3±0,4	2,0±0,4, $p > 0,05$	4,0±0,5, $p < 0,01$	6,0±0,5, $p < 0,001$
Дети старшего возраста	0,5–2,2	1,0±0,7	1,8±0,3, $p < 0,05$	3,8±0,2, $p < 0,01$	5,8±0,3, $p < 0,001$

p — уровень значимости при сравнении с группой здоровых детей.

Таблица 2

Лапароскопические варианты ОСКН у детей

Варианты ОСКН	Стадия ОСКН		Всего
	I	II	
Контрикация	14	–	14
Торсия	2	10	12
Ангуляция	–	2	2

Одновременно всем детям с ОСКН I и II стадий проводили лапароскопию. Как окончательный, этот этап диагностики был необходим для дифференциации с другими хирургическими заболеваниями [13, 14].

Лапароскопическая ревизия брюшной полости предполагает осмотр органов брюшной полости, определение степени выраженности спаечного процесса с вовлечением петель тонкой кишки, оценку кровообращения в ней и наличие нарушения пассажа кишечного содержимого [15, 16]. Оценивались расположение, размеры, формы спаек и послеоперационных рубцов. В 80% спаечный процесс был представлен фиксированными петлями тонкой кишки и большого сальника к передней брюшной стенке. Определяли протяженность сращений и возможность адгезиолизиса. Расширение приводящего отдела кишки и спадение отводящего проявлялись в различной степени и зависели от длительности заболевания, формы, причины и уровня непроходимости.

При лапароскопии обнаружены следующие варианты ОСКН у обследованных детей (табл. 2). Ангуляция (крутой перегиб, «двустволка») и торсия (перекручивание кишки вокруг собственной оси) чаще встретились у детей со II стадией ОСКН. Контрикация (сужение просвета кишки за счет странгуляционного тяжа) имела при I стадии заболевания (табл. 2).

Из-за тяжести общего состояния у детей с III стадией ОСКН лапароскопическую операцию не проводили.

Клинический случай

Ребенок М., 5 лет, поступил в клинику детской хирургии 20.08.2020 с жалобами на схваткообразные боли в животе, рвоту.

Из анамнеза известно, что он оперирован 06.06.2019 по поводу нефробластомы слева. Со слов матери ребенка, в последние 2 мес беспокоили периодические боли в животе. 19.08.20 в 22.00 появились резкие боли в животе, была рвота. 20.08.20 доставлен в детское хирургическое отделение.

При поступлении состояние тяжелое, ребенок бледен. Рвота с примесью желчи. Живот вздут, асимметричен, симптомов раздражения брюшины нет. Стула не было. На обзорной рентгенограмме брюшной полости — чаши Клойбера. После клизмы был обильный стул. Однако вздутие живота оставалось, сохранились и боли в животе.

21.08.20 в общем анализе крови лейкоциты $13 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 7 мм/ч — патологии не обнаружено. Лактат крови 3,8 ммоль/л. Эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 130 г/л, гематокрит 0,37. Проведена предоперационная подготовка в течение 2 ч.

21.08.20 выполнена лапароскопия. В ходе вмешательства обнаружен массивный спаечный процесс в области селезенки. Спайки, фиксирующие тощую кишку, рассечены. Высвобожденная кишка жизнеспособна. Наложен гемостаз, произведено послойное ушивание послеоперационных ран. Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Обезболивание трамadolом. Назначена антибактериальная терапия: цефтриаксон, амикацин, декомпрессия желудка зондом. В течение 4 сут пациент получал инфузионную терапию с элементами парентерального питания — отмечалось вялое восстановление перистальтики кишечника, по желудочному зонду шел желудочный сок с примесью желчи.

На 5-е сутки у ребенка возобновились боли в животе, рвота с желчью. В анализе крови: лейкоциты $17 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лактат крови 3,5 ммоль/л. На повторной рентгенограмме органов брюшной полости петли кишечника вздуты, в области левого подреберья — чаши Клойбера.

27.08.20 выполнена лапароскопия. Слева в подреберье найден массивный спаечный процесс, в левом подреберье ущемленная странгуляционной спайкой тонкая кишка — высвободить ущемленную тонкую кишку не представляется возможным. Проведены лапаротомия, адгезиолизис — с большими техническими трудностями высвобождена ущемленная тонкая кишка (контрикация). Ущемленная кишка жизнеспособна. Спавшаяся (дисталь-

но) тонкая кишка заполнилась содержимым. Непроходимость ликвидирована. В брюшную полость введен мезогель, установлены дренажи в полость малого таза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В дополнение к особенностям клинической картины и стандартным методам исследования у детей с ОСКН могут быть использованы в диагностике ишемии кишечника определение уровня лактата и лапароскопия. Эти методы способны помочь детскому хирургу вовремя заподозрить ишемию кишки, стадию заболевания и провести оперативное вмешательство, тем самым предотвратив развитие грозных осложнений, в том числе некроза кишки при ОСКН у детей.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hollerweger A., Wöstner M., Dirks K. Bowel obstruction: sonographic evaluation. *Ultraschall Med* 2015; 36(3): 216–238, <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399292>.
- Коровин А.Я., Андреева М.Б., Трифанов Н.А. Особенности лечения больных острой окклюзионной артериальной мезентериальной ишемией с инфарктом кишечника и перитонитом. *Вестник хирургической гастроэнтерологии* 2015; 3–4: 29–34. Korovin A. Ja., Andreeva M. B., Trifanov N. A. Treatment of patients with acute arterial mesenteric ischemia with intestine infarction and peritonitis. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii* 2015; 3–4: 29–34.
- Кукеев Т.К., Кукеева Ж.Т. Острая непроходимость верхней брыжеечной артерии. *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей* 2014; 3: 102–106. Kukeev T. K., Kukeeva Zh. T. Acute obstruction of the superior mesenteric artery. *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachey* 2014; 3: 102–106.
- Acosta S. Surgical management of peritonitis secondary to acute superior mesenteric artery occlusion. *World J Gastroenterol* 2014; 20(29): 9936–9941, <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9936>.
- Joseph G., Agarwal S. Successful endovascular treatment of severe chronic mesenteric ischemia by concurrent triple-vessel mesenteric artery revascularization. *Indian Heart J* 2015; 67(2): 144–147, <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.03.002>.
- Куликов Л.К., Михайлов А.Л., Калиниченко А.В., Краузе В.В., Цыбиков С.Г., Привалов Ю.А., Соботович В.Ф., Смирнов А.А. Острые нарушения кровообращения в бассейне верхней брыжеечной артерии. *Хирургия. Восточная Европа* 2015; 1: 125–130. Kulikov L. K., Mikhaylov A. L., Kalinichenko A. V., Krauze V. V., Tsybikov S. G., Privalov U. A., Sobotovitch V. F., Smirnov A. A. Acute mesenteric artery ischemia: case report. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa* 2015; 1: 125–130.
- Прозоров С.А., Гришин А.В. Эндоваскулярные методы лечения при остром нарушении мезентериального кровообращения. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2016; 2: 37–42. Prozorov S. A., Grishin A. V. Endovascular treatment for acute disorders of mesenteric circulation. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'* 2016; 2: 37–42.
- Дьяков С.В., Жбанников П.С., Карачевцев М.Д., Забусов А.В. Лактат крови в оценке и коррекции тканевой перфузии при межгоспитальной транспортировке. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2013; 10(4): 033–038. D'yakov S. V., Zhbannikov P. S., Karachevtsev M. D., Zabusov A. V. Blood lactate in the evaluation and correction of tissue perfusion during interhospital transport. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* 2013; 10(4): 033–038.
- Детская хирургия. Национальное руководство*. Под ред. Ю.Ф. Исакова, Ю.А. Разумовского. М: ГЭОТАР-Медиа; 2018. *Detskaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Pediatric surgery. National leadership]. Isakov Yu. F., Razumovskiy Yu. A. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2018.
- Bao L., Zhang M., Yan P., Wu X., Shao J., Zheng R. Retrospective analysis of the value of arterial blood lactate level and its clearance rate on the prognosis of septic shock patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Xue* 2015; 27(1): 38–42, <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.009>.
- Назаренко А.А., Акимов В.П. Лапароскопический адгезиолизис и барьерная профилактика спаечного процесса брюшной полости. *Хирургия* 2016; 8: 83–85, <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016883-85>. Nazarenko A. A., Akimov V. P. laparoscopic adhesiolysis and prevention of abdominal adhesions by using mechanical barriers. *Khirurgiya* 2016; 8: 83–85, <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016883-85>.
- Новикова И.А. *Клиническая лабораторная диагностика*. Минск: Вышэйшая школа; 2020. Novikova I. A. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. Minsk: Vysheyschaya shkola; 2020.
- Тимофеев М.Е., Ларичев С.Е., Федоров Е.Д., Полушкин В.Г., Шаповальянц С.Г. Лапароскопическая диагностика и лечение острой ранней спаечной тонкокишечной непроходимости. *Хирургия* 2015; 8: 46–53, <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015846-53>. Timofeev M. E., Larichev S. E., Fedorov E. D., Polushkin V. G., Shapoval'iants S. G. Laparoscopic diagnosis and treatment of acute early adhesive intestinal obstruction. *Khirurgiya* 2015; 8: 46–53, <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015846-53>.
- Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Сагитов Р.Б., Асманов Д.И., Султанбаев А.У. Диагностика ишемических повреждений кишечника при некоторых острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. *Креативная хирургия и онкология* 2017; 7(3): 12–19, <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-3-12-19>. Timerbulatov V. M., Timerbulatov Sh. V., Sagitov R. B., Asmanov D. I., Sultanbaev A. U. Diagnostics of the intestine ischemic damages in some acute surgical diseases of abdominal cavity. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya* 2017; 7(3): 12–19, <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-3-12-19>.
- Соловьев А.Е., Кульчицкий О.А. Стадии странгуляционной кишечной непроходимости у детей. *Наука моло-*

дых 2020; 8(2): 239–245. Soloviev A. E., Kulchitsky O. A. Stages of strangulation intestinal obstruction in children. *Nauka molodykh* 2020; 8(2): 239–245. <https://doi.org/10.23888/HMJ202082239-245>.

16. Шаповальянц С.Г., Ларичев С.Е., Тимофеев М.Е. *Современная комплексная диагностика острой спаечной тонкокишечной непроходимости*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2014. Shapoval'iants S.G., Larichev S. E., Timofeev M. E. *Sovremennaya kompleksnaya diagnostika ostroy spaечноy tonkokishechnoy neprokhodimosti* [Modern complex diagnostics of acute adhesive small bowel obstruction]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.А. Кульчицкий, ассистент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

А.Е. Соловьев, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Кульчицкий Олег Александрович,
e-mail: beerzombie@rambler.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

АНАЛИЗ ВРАЧЕБНЫХ РЕСУРСОВ ВО ВЛАДИМИРСКОЙ ОБЛАСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УДК 614.253.1(470.314)

14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение

Поступила 14.11.2021

Н. Н. Карякин¹, И. А. Переслегина¹, С. С. Карпова¹, Ю. В. Арсенина²

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

²ГБУЗ Владимирской области «Медицинский информационно-аналитический центр»

При анализе врачебных ресурсов медицинских организаций Владимирской области выявлены трудовые и профессиональные мотивации для закрепления медицинского персонала, определен перечень основных проблемных зон. Сделан вывод о необходимости разработки региональных программ развития здравоохранения с учетом особенностей и специфических проблем для эффективности функционирования отрасли, обеспечения качества и доступности медицинских услуг для населения.

Ключевые слова: врачебный ресурс; регион; доступность и качество; медицинская помощь.

ANALYSIS OF MEDICAL RESOURCES IN THE VLADIMIR REGION OF THE RUSSIAN FEDERATION

N. N. Karjakin¹, I. A. Pereslegina¹, S. S. Karpova¹, Y. V. Arsenina²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Medical Information and Analytical Center, Vladimir

When analyzing the health care resources of medical institutions in the Vladimirsky region, labor and professional motivations for securing medical personnel were identified, the list of the main problem areas was determined. It is concluded that it is necessary to develop regional programs for the development of health care, taking into account the characteristics and specific problems for the efficiency of the industry, ensuring the quality and availability of medical services for the population.

Key words: medical resource; region; availability and quality; health care.

ВВЕДЕНИЕ

Основой поиска наиболее оптимальных форм организации предоставления медицинских услуг в Российской Федерации является обеспечение доступности и качества медицинской помощи. Именно они, будучи основной целью государственной политики в области здравоохранения, характеризуются неудовлетворительными показателями здоровья населения, низкой доступностью медицинской помощи, недовольством и населения, и медицинских работников [1].

Качество и доступность медицинской помощи зависят в первую очередь от обеспеченности учреждений здравоохранения медицинскими работниками, их квалификации и профессионального уровня. Поэтому вопросы кадровой политики в здравоохранении должны рассматриваться и могут быть решены только с учетом комплекса изменений, происходящих в сфере здравоохранения и, безусловно, медицинского образования.

Формирование проекта кадровой стратегии системы здравоохранения, основанного на национальных потребностях и с учетом актуальных принципов управления персоналом, по данным ряда авторов, является приоритетной государственной проблемой нашей страны [2–4]. Исследователи отмечают, что эффективная кадровая политика становится важной составляющей безотказного функционирования отрасли здравоохранения и успешного внедрения реформы здравоохранения. На фоне глобального кадрового кризиса в здравоохранении вопрос о кадровом обеспечении приобрел особое значение [1]. Среди неотложных задач, стоящих перед отечественным здравоохранением, особое место занимает необходимость формирования высококвалифицированного корпуса медицинского персонала, как в практической, так и в научных отраслях медицины [5].

Современное состояние кадрового обеспечения системы здравоохранения Российской Федерации, Европейского региона ВОЗ и других стран мира характеризуется рядом общих проблем. Эти проблемы касаются, в частности, неравномерности в обеспечении отдельных территорий, т.е. дисбаланса кадровых ресурсов [6, 7], несоответствия между подготовкой кадров и потребностями [8], дефицита медицинских кадров [9], диспропорции в их распределении, недостаточности укомплектованности и обеспеченности медицинскими кадрами [10], уменьшения престижа врачебной профессии, низкого уровня заработной платы [11], неэффективности управления персоналом [9], снижения уровня квалификации кадров [12], несоответствия системы и качества подготовки медицинских кадров достижениям медицинской науки, современным требованиям и потребностям отрасли [13], значительного старения кадрового потенциала [4].

Таким образом, управление и подготовка кадрового потенциала учреждений здравоохранения сегодня остаются несовершенными и не отвечают задачам, возложенным на отрасль, тем самым являются важной проблемой для регионов России.

Цель нашей работы — предоставление анализа кадровой обеспеченности врачами разных районов и различных типов медицинских организаций Владимирской области и выявление трудовых и профессиональных мотиваций для закрепления медицинского персонала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в начале 2020 г. на базе медицинских организаций Владимирской области, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (ПИМУ) Минздрава России, департамента здравоохранения администрации Владимирской области.

Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS Statistics 21. Рассчитывали частотные распределения ответов от числа ответивших на вопрос. Среднеарифметические баллы по десятибалльной или пятибалльной шкале подсчитывались по таким показателям, как оценка возможных причин текущего положения дел в здравоохранении области, уровень удовлетворенности отдельными сторонами своей работы и оценка условия своего быта. Также определялись средние арифметические показатели возраста респондентов, их стаж работы, желаемый уровень среднемесячной заработной платы врачей-специалистов. При опросе 475 врачей, работающих в системе здравоохранения Владимирской области, и 1257 студентов ПИМУ статистическая погрешность составляет 3,2% при доверительном интервале 95% ($p \leq 0,05$).

Проведен анализ учетно-отчетных и информационных материалов Министерства здравоохранения РФ, департамента здравоохранения Владимирской области, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Владимирской области «МИАЦ».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования нами был проведен опрос 475 работников медицинских учреждений Владимирской области. Опросу подлежали врачи ЛПУ как городской, так и сельской местности (рис. 1). Большинство респондентов проживают в районных центрах (73%), жителями областного центра являются 14,2% опрошенных врачей, а жителями сельской местности — 12,7%.

По половозрастному критерию респонденты распределились следующим образом: мужчины составили 33,5% выборки, женщины — 66,5%. Средний возраст опрошенных — 51 год.

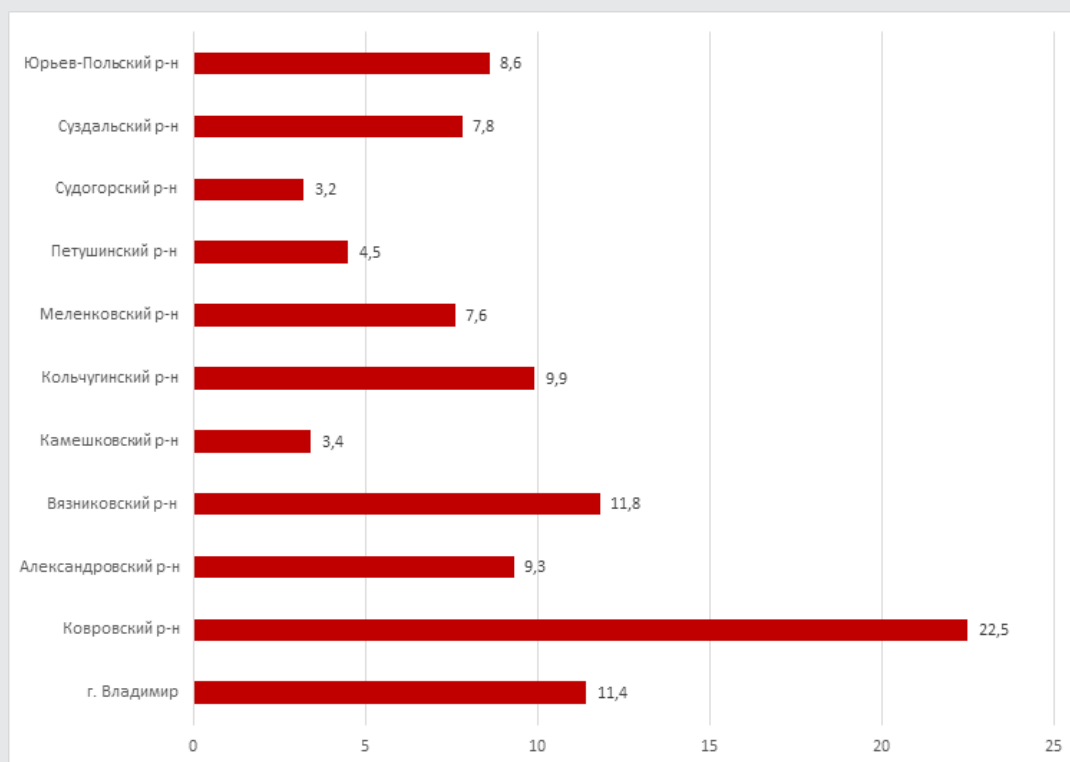


Рис. 1. Структура респондентов по месту жительства, %

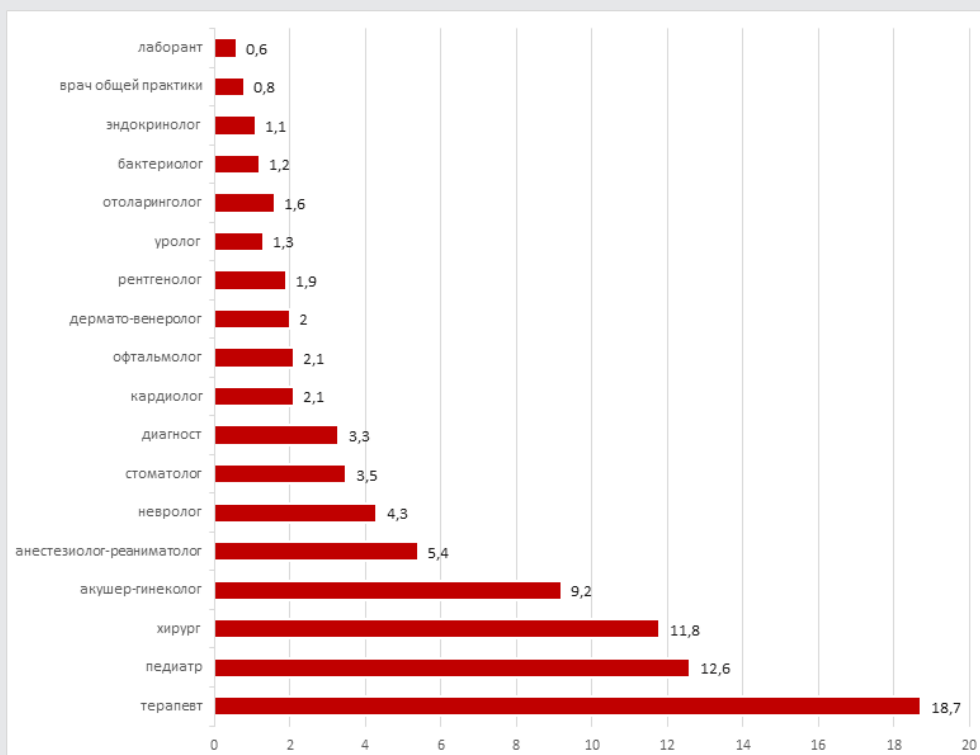


Рис. 2. Структура врачебных специальностей, %

Молодых работников медицинских учреждений, в возрасте от 21 до 30 лет, было 10,9%, в возрасте 31–40 лет — 12,9%, от 41 до 50 лет — 20,4%, 51–60 лет — 27,5%, старше 60 лет — 28,3%. Важно отметить, что более половины врачебного состава (55,8%) закончили обучение до 1991 г., т.е. получили еще советское образование.

Большинство опрошенных обучались на лечебном (61,9%) или на педиатрическом (28,3%) факультетах. Каждый пятый (18,5%) занимает руководящие должности разного уровня (заведующие поликлиникой, отделением, заместители главного врача). Большинство респондентов составили врачи-специалисты (79,7%), представляя достаточно широкий набор из 18 врачебных специальностей (рис. 2).

Средний стаж работы у опрошенных специалистов довольно высок — 26 лет. Относительно низкий медицинский стаж, до 7 лет, имеют 13,8% респондентов. От 8 до 15 лет работают 11,8% опрошенных, 16–25 лет — 17,7%, 26–35 лет — 27,5%, 36–45 лет — 23,4%. Наконец, у 5,9% стаж работы — свыше 45 лет.

Большинство опрошенных (76,8%) являются высококвалифицированными специалистами, в том числе 35,4% получили высшую категорию, 41,4% — первую категорию. Вторая категория — у 7,4% респондентов. Не имеют категорию по специальности всего 15,8% опрошенных.

Что касается места работы, то более половины врачей (52,6%) оказывают первичную медико-санитарную помощь, 46,8% — стационарную и 0,6% являются работниками станции скорой медицинской помощи.

Большинство респондентов живут во Владимирской области довольно давно: 69,1% — более 25 лет, еще 10,5% — от 16 до 25 лет. Менее 5 лет в области проживают лишь 11,2% опрошенных, а от 5 до 15 лет — 9,3%. Более трети респондентов — уроженцы тех населенных пунктов, в которых работают (39,1%). Равная доля опрошенных приехали из других регионов России (39,1%), а почти каждый пятый (18,5%) мигрировал внутри области.

При этом большинство медицинских работников (70,3%) не хотят уезжать куда бы то ни было из Владимирской области и желали бы продолжать работу здесь. Примерно равные доли ответили, что предпочли бы при наличии благоприятных возможностей уехать в Москву (5,9%), в другой регион России (4%) или за границу России (5,3%). Таким образом, выборка представлена зрелыми, квалифицированными и весьма укорененными во Владимирской области специалистами.

Своей специальностью удовлетворены 89,4% врачей. Большинство респондентов работают по специальности, полученной в вузе (82,1%).

С местом работы все обстоит иначе. В этом случае приверженцами раз и навсегда сделанного выбора оказались лишь треть опрошенных медицинских ра-

ботников. Остальные две трети меняли место работы: один раз — каждый пятый от общего числа респондентов (20,9%), два раза — 18,7%, три раза — 13,4%. Четыре и более раз меняли место работы каждый десятый респондент.

В результате уровень удовлетворенности своим рабочим местом выглядит не столь оптимистично, как в случае удовлетворенности специальностью: полностью удовлетворены местом работы чуть менее половины (48,6%). Хотя совсем не удовлетворенных, как и в случае со специальностью, также немного: всего 8,5%. Довольно заметную группу — 42,9% от общего числа опрошенных — составляют не совсем удовлетворенные. Таким образом, в целом все же можно говорить об относительно высоком уровне удовлетворенности врачей своей работой.

Заметим, что уровень удовлетворенности своим местом работы отличается в зависимости от социально-демографических характеристик врачей. Женщины удовлетворены гораздо чаще мужчин (55,3% против 35,7%). Доля полностью удовлетворенных увеличивается по мере повышения возраста респондентов: 38,8% среди молодежи, 42% в возрастной группе от 31 до 50 лет, 54,9% в возрасте от 51 до 60 лет и 57,8% среди тех, кому больше 60 лет.

Неудивительно и то, что уровень удовлетворенности рабочим местом заметно зависит от статуса населенного пункта, где работают респонденты. Если в областном центре насчитывается 76,2% полностью удовлетворенных местом работы, то в сельской местности их гораздо меньше — 54,4%. Хуже всего обстоит дело в районных центрах области (42,4% полностью удовлетворенных). Очевидно, что именно в малых и средних городах ощущается наибольшая разница между официальным статусом, запросами врачей и имеющейся в действительности инфраструктурой.

Интересно было, как врачи оценивают уровень собственной удовлетворенности отдельными сторонами своей работы. Данную оценку предлагалось сделать по десятибалльной шкале для каждого критерия работы. Выяснилось, что наибольшее удовлетворение у врачей вызывают взаимоотношения с коллегами (8,47 балла). Довольно высоко оценено и отношение со стороны руководства медицинским учреждением (7,33 балла). Относительно позитивными можно считать и оценки таких факторов, как «возможность проявить себя, профессионально развиваться» (6,32), «уровень «престижности» профессии» (6,29), «уровень загруженности, интенсивности труда» (6,13) и «условия труда» (6,06).

Неудовлетворенность врачей своей работой связана прежде всего с материальной стороной труда: самых низких оценок удостоились такие показатели, как уровень оплаты труда (4,53), а также «возмож-

ность больше заработать за счет более эффективного и интенсивного труда» (4,65).

Безусловно, на оценку удовлетворенности трудом влияет и тот факт, что большинство медицинских работников чувствуют свою востребованность и ответственность и убеждены, что от их непосредственной деятельности напрямую зависит качество медицинской помощи, оказываемой их медицинской организацией (84,6%). Лишь 15,4% врачей не могут сказать этого о своей работе.

Таким образом, относительно высоко оцениваемый врачами уровень «престижности» их труда не находит, по их мнению, подтверждения не только в достойной оплате труда, но и в возможности повысить свой материальный уровень за счет большей трудовой активности. Спасает положение лишь удовлетворительный психологический климат в коллективах.

Треть респондентов откликнулись на открытый вопрос о том, что, по их мнению, влияет на качество работы медицинского персонала, кроме материального стимулирования. Чаще всего врачи вписывали в анкету такой фактор более качественного труда, как улучшение оснащенности современным медицинским оборудованием (48%). Довольно часто упоминалась необходимость улучшения условий труда, его организации, снижения нагрузки, сокращения объема бумажной работы (в сумме 29,6%). Такая же доля респондентов указали, что качество работы врачей зависит от их чувства долга и ответственности, любви к своей профессии (29%). По 22% набрали такие варианты ответов, как хорошие отношения в коллективе и доброжелательное отношение к работникам со стороны руководителей. Каждый восьмой из числа ответивших на вопрос связывает качество труда медицинских работников с отношением к ним со стороны пациентов, населения в целом, от имиджа врача в обществе (11,7%). Отмечается и такой фактор мотивации, как возможность профессионального роста (8%).

Оценивая свои условия труда в целом по пятибалльной шкале, большинство, как это чаще всего бывает, выставило оценку «удовлетворительно» (59,7%). Хорошими условия труда признал каждый пятый врач (21,5%), а отличными — лишь каждый двадцать второй (4,5%). Но негативных оценок условий труда оказалось все же меньше, чем позитивных: «плохие» — 13%, «очень плохие» — всего 1,3%. В результате средний балл оценки условий труда по пятибалльной шкале составил 3,15.

Оценка условий труда, составившая в целом «тройку», заметно варьируется в зависимости от места жительства и работы врачей. Так, в областном центре средний балл приближается к «четверке» (3,80), в районных центрах показатель несколько ниже среднего по выборке (3,07), а в сельской местности вообще опускается ниже «тройки» (2,90).

Возраст и стаж работы не оказывают существенного влияния на оценку условий труда. Руководители отделений мало отличаются в этом от врачей (3,19 и 3,16 соответственно). Даже у заместителей главных врачей оценка ненамного выше (3,38).

Идея реорганизации первичной медицинской помощи по принципу врача общей (семейной) практики не пользуется популярностью среди медицинских работников. Более половины отвергают подобную реформу (56,2%), и лишь 13,3% поддерживают. Впрочем, достаточно большая часть врачей (30,5%) пока не определили своего отношения к данному нововведению. Как и следовало ожидать, в сельской местности концепция семейного врача находит чуть больше сторонников, чем в городах: 20% против 16% в областном центре и 11% в других городах. Однако и на селе большинство высказывается против нее (53%). Отметим также, что среди руководителей подразделений противников общей практики больше, чем среди врачей-специалистов (62 и 56% соответственно).

Врачи в ходе опроса могли сами предложить меры для повышения престижа первичной (амбулаторно-поликлинической) медицинской помощи. Этой возможностью воспользовались 227 респондентов. Более половины из них написали, что для повышения престижа первичной помощи необходимо увеличить зарплату врачей (54,2%). Для сравнения: улучшения условий труда в первичном звене требуют лишь 2,2% ответивших на вопрос.

Все остальные предложения тоже высказываются заметно реже, чем требование повышения зарплаты. Решить проблему обеспечения первичной помощи кадрами предлагает каждый пятый ответивший (19,8%), еще 10,1% считают необходимым повышение уровня квалификации привлекаемых в первичное звено кадров. С улучшением материальной базы первичного звена и обеспечением его современным оборудованием престиж службы связывают 17,2% врачей. Следующим по частоте упоминаний идет набор мер, связанных с повышением уважения к врачам (12,3%). Здесь предлагается «перестать относиться к медицине как к сфере оказания услуг», «приструнить СМИ, часто публикующие клеветнические материалы о врачах и очерняющие их образ». Каждый десятый (10,6%) из числа ответивших на вопрос врачей считает целесообразным снизить нагрузку на врачей, оказывающих первичную помощь, освободить их от излишней бумажной работы, определить четкий график работы и следовать ему и отрегулировать другие организационные моменты.

Вне зависимости от отношения к реорганизации первичной медицинской помощи на принципах врача общей практики, большинство врачебного персонала высказывается резко отрицательно по отношению к возможному сокращению как числа медицин-

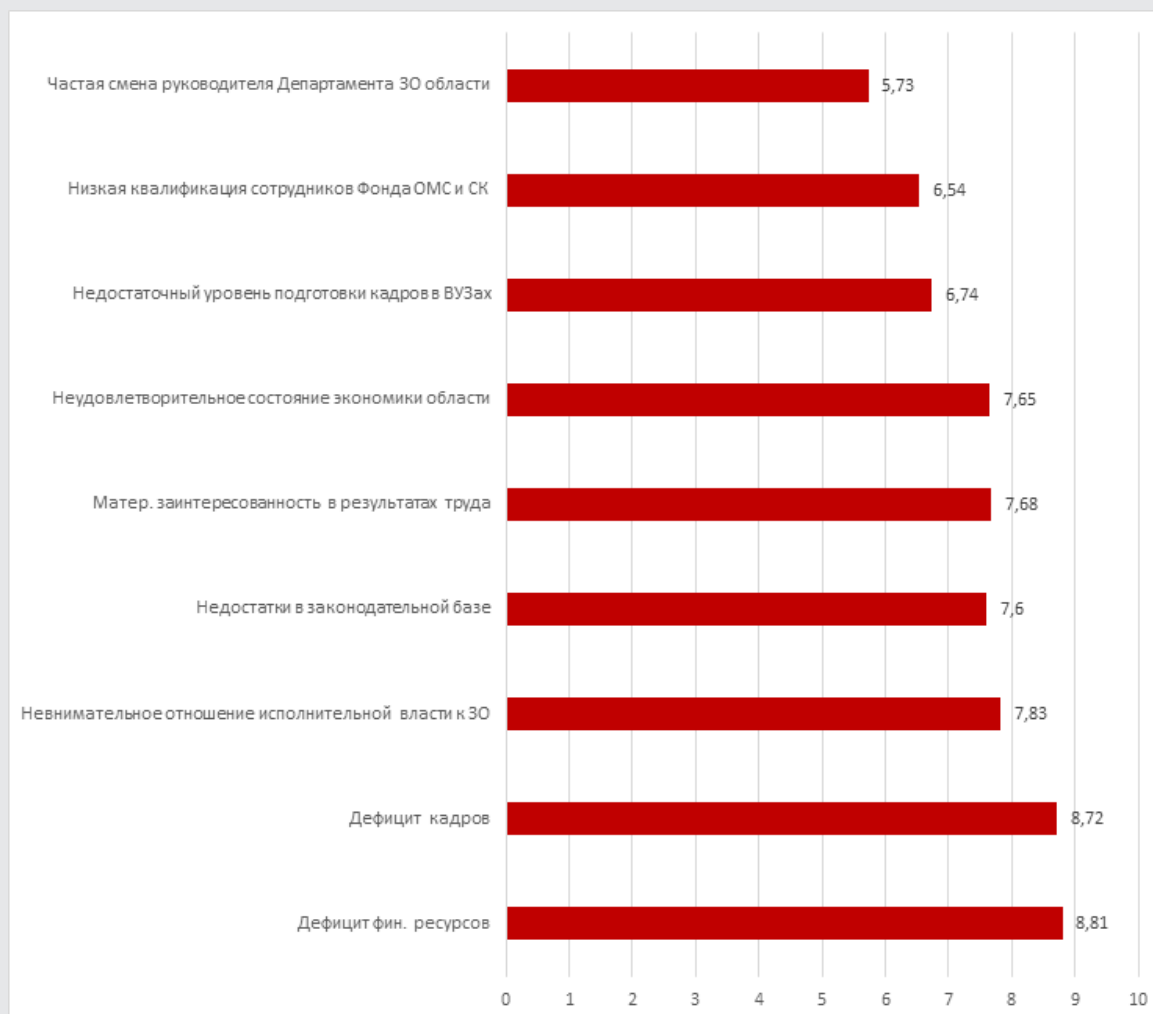


Рис. 3. Оценка респондентами проблем здравоохранения Владимирской области (по 10-балльной шкале):
ЗО — здравоохранение; СК — страховая компания

ских организаций (85,3%), коечного фонда (82,7%), так и медицинского персонала (86,7%). Сторонники подобных сокращений составили всего 0,6–1,9% опрошенных. В данном вопросе единодушны все социально-демографические группы медицинских работников.

Судя по результатам исследования, врачи не испытывали серьезных проблем в адаптации к своему рабочему месту после окончания вузов. Большинство врачей ответили, что были готовы выполнять свои функциональные обязанности сразу после приема на работу (86,7%).

Основные проблемы регионального здравоохранения, названные врачами, отражены на рисунке 3. Итак, самыми насущными проблемами регионального здравоохранения врачи считают низкий уровень финансирования, сказывающийся, в том числе, и на низких зарплатах врачей, а также недостаток медицинских кадров (который в значительной мере тоже

вызван низким уровнем финансирования). При этом, анализируя иерархию проблем, обратим внимание на тот факт, что все без исключения проблемы получили со стороны врачей оценку значимости выше 5 баллов, т.е. каждая отдельная проблема оценивается как важная более чем половиной респондентов, что говорит об остроте восприятия всех указанных в анкете проблем.

В Российской Федерации современное законодательство в области здравоохранения рассматривает внедрение региональных программ модернизации здравоохранения, предусматривающих реструктуризацию сети лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), укрепление их материально-технической базы, стандартизацию медицинских услуг, а также меры по выравниванию кадрового дисбаланса как один из путей преодоления негативных тенденций в обеспечении доступности медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашему мнению, для повышения кадровой обеспеченности здравоохранения необходимо проводить преобразования именно на региональном уровне. Это связано с тем, что региональные системы здравоохранения имеют свои особенности и специфические проблемы. Знание ситуации и причин кадровых проблем в здравоохранении внутри региона позволит сформировать реальную программу реализации механизма обеспеченности медицинским персоналом, что крайне необходимо для эффективности функционирования отрасли и в конечном счете для повышения качества и доступности медицинских услуг.

Важно отметить, что в настоящее время пандемия, вызванная коронавирусом COVID-19, акцентировала проблему региональной кадровой обеспеченности здравоохранения и дисбаланса медицинских кадров.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Улумбекова Г.Э. Программа неотложных мер в здравоохранении РФ для выхода из системного кризиса. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ* 2020; 6(1): 4–16, <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-11001>. Ulumbekova G.E. The program of urgent measures in the healthcare sector of the Russian Federation to overcome the systemic crisis. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VShOUZ* 2020; 6(1): 4–16, <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-11001>.
2. Габдуллина Г.А. Экономические аспекты кадровых проблем в здравоохранении. В кн.: *Социум и жизненное пространство личности (междисциплинарные аспекты). Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции*. Пенза; 2018; с. 35–38. Gabdullina G.A. Ekonomicheskie aspekty kadrovyykh problem v zdravookhraneni. V kn.: *Sotsium i zhiznennoe prostranstvo lichnosti (mezhdistsiplinarnye aspekty). Sbornik statey Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Economic aspects of personnel problems in health care. In: Society and the living space of the individual (interdisciplinary aspects). Collection of articles of the all-Russian Scientific and practical conference]. Penza; 2018; p. 35–36.
3. Организация медицинской помощи в Российской Федерации. Под ред. Решетникова В.А. М: Медицинское информационное агентство; 2018; 432 с. *Organizatsiya meditsinskoy pomoshchi v Rossiyskoy Federatsii* [Organization of medical care in the Russian Federation]. Reshetnikov V.A. (editor). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2018; 432 p.
4. Решетников В.А., Коршевер Н.Г., Доровская А.И. Оптимизация управления карьерой врачей в медицинских организациях. *Проблемы здоровья и экологии* 2016; 2: 78–82. Reshetnikov V.A., Korshever N.G., Dorovskaya A.I. Optimization of the management of the doctor career in medical organizations. *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2016; 2: 78–82.
5. Бобошко А.А. Совершенствование управления услугами здравоохранения в условиях кризиса. Дис. ... канд. экон. наук. СПб; 2016; 169 с. Boboshko A.A. *Sovershenstvovanie upravleniya uslugami zdravookhraneniya v usloviyakh krizisa*. Dis. ... kand. ekon. nauk [Improving health service management in a crisis. PhD Thesis]. Saint Petersburg; 2016; 169 p.
6. Беляев С.А. О неравномерности обеспеченности врачами в федеральных округах страны в контексте процессов оптимизации в здравоохранении. *Наука и практика регионов* 2019; 1: 110–115. Belyaev S.A. On the uneven provision of doctors in the federal districts of the country in the context of optimization process in health care. *Nauka i praktika regionov* 2019; 1: 110–115.
7. Лобынцева И.И., Гавриков Ф.А. Реализация государственной политики в сфере здравоохранения на региональном уровне. *Актуальные проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания* 2020; 1: 29–31. Lobyntseva I.I., Gavrikov F.A. Implementation of state policy in the field of health care at the regional level. *Aktual'nye problemy sotsial'no-gumantarnogo i nauchno-tekhnicheskogo znaniya* 2020; 1: 29–31.
8. Квачахия Л.Л., Мишустин В.Н. О достоинствах и недостатках модели непрерывного медицинского образования. *Карельский научный журнал* 2017; 6(3): 34–38. Kvachakhiya L.L., Mishustin V.N. The advantages and disadvantages of the model of continuous medical education. *Karel'skiy nauchnyy zhurnal* 2017; 6(3): 34–38.
9. Болотова А.В. Система и проблемы кадровой обеспеченности здравоохранения РФ. *Вестник современных исследований* 2018; 10.8: 78–81. Bolotova A.V. The system and problems of staffing of healthcare of the Russian Federation. *Vestnik sovremennykh issledovaniy* 2018; 10.8: 78–81.
10. Клейменов М.В. Медицинское обслуживание на селе: проблемы и противоречия. *Азимут научных исследований: педагогика и психология* 2017; 6(1): 341–344. Kleymenov M.V. Medical service in rural areas: problems and contradictions. *Azimut nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psikhologiya* 2017; 6(1): 341–344.
11. Репринцева Е.В. Сущность дефицита среднего медицинского персонала в системе здравоохранения РФ. *Наука и практика регионов* 2018; 3: 14–19. Reprintseva E.V. The essence of the deficit of medium medical personnel in the health system of the Russian Federation. *Nauka i praktika regionov* 2018; 3: 14–19.
12. Штоколова К.В., Попцова В.А., Назаренко Н.А. Анализ трудовых ресурсов как фактора обеспечения качества услуг в медицинской организации. *Региональный вестник* 2018; 1: 45–47. Shtokolova K.V., Poptsova V.A., Nazarenko N.A. Analysis of labor resources as a factor in ensuring the quality of services in a medical organization. *Regional'nyy vestnik* 2018; 1: 45–47.
13. Захарова О.А. Кадровая политика в системе российского здравоохранения. В кн.: *Наука и искусство управления. Материалы IV Международного конкурса научных работ*. Воронеж; 2017; с. 94–97. Zakharova O.A. Kadrovaya politika v sisteme rossiyskogo zdravookhraneniya. V kn.: *Nauka i iskusstvo upravleniya. Materialy IV Mezhdunarodnogo konkursa nauchnykh rabot* [Personnel policy in the Russian healthcare system. In: Science and art of management. Materials of the IV International competition of scientific works]. Voronezh; 2017; p. 94–97.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н. Н. Карякин, д.м.н., доцент, ректор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФДПО;

И. А. Переслегина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой социальной медицины и организации здравоохранения, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

С. С. Карпова, к.м.н., доцент кафедры социальной медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Ю. В. Арсенина, директор ГБУЗ Владимирской области «Медицинский информационно-аналитический центр».

Для контактов: Арсенина Юлия Владимировна,
e-mail: arsenina_ulia@mail.ru

случай из практики

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

УДК 616.453–008.61–006–07

14.01.02 — эндокринология

Поступила 15.11.2021

Ю. У. Шарипова¹, Т. С. Йылмаз¹, Ф. В. Валеева¹, А. А. Абакумова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань

Представлен случай диагностики болезни Иценко–Кушинга (БИК). В данном клиническом случае метод селективного забора крови из нижних каменистых синусов с использованием стимуляционного объекта помог подтвердить центральный генез АКТГ-зависимого гиперкортицизма — БИК, а метод позитронно-эмиссионной компьютерной томографии указал точную локализацию кортикотропиномы.

Ключевые слова: гиперкортицизм; болезнь Иценко–Кушинга; метод селективного забора крови из нижних каменистых синусов.

DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS ENDOGENOUS HYPERCORTICISM

Y. U. Sharipova¹, T. S. Yilmaz¹, F. V. Valeeva¹, A. A. Abakumova²

¹Kazan State Medical University, Republic of Tatarstan;

²University Clinic of Kazan Federal University, Republic of Tatarstan

A case of diagnostics of Itsenko-Cushing's disease (DIK) is presented. The method of selective blood sampling from the lower stony sinuses using a stimulation object helped to confirm the central genesis of ACTH-dependent hypercortisolism — DIK, and the method of positron emission computed tomography indicated the exact localization of corticotropinomas.

Key words: hypercortisolism; Itsenko-Cushing's disease; the method of selective blood sampling from the lower stony sinuses.

Гиперкортицизм — это синдром, включающий в себя группу заболеваний и состояний организма, характеризующихся длительным и чрезмерно высоким воздействием глюкокортикостероидных гормонов [1].

Согласно этиопатогенетической классификации [2, 3], выделяют экзогенный гиперкортицизм (вследствие приема глюкокортикоидов по медицинским показаниям), функциональный гиперкортицизм (развивающийся при ожирении, сахарном диабете, алкоголизме, заболеваниях печени, беременности и т.д.) и эндогенный гиперкортицизм. Данные анамнеза, оценка получаемой пациентом лекарственной терапии (в том числе и местно), результаты лабораторных исследований, а также изменение уровня кортизола крови в ответ на проведение малой дексаметазоновой пробы позволяют достаточно точно и быстро подтвердить или исключить наличие эндогенного гиперкортицизма [4].

Основные сложности возникают при проведении топической диагностики эндогенного гиперкортицизма. Тестом первой линии является большая дексаметазоновая проба. При центральном генезе АКТГ-зависимого гиперкортицизма — болезни Иценко-Кушинга — уровень кортизола снижается более чем на 50% от исходного, при кортикостероме и эктопированном АКТГ-синдроме не происходит уменьшения уровня кортизола. В дальнейшем проводится магнитно-резонансная томография (МРТ) для выявления аденомы гипофиза, компьютерная томография (КТ) для выявления патологии надпочечников либо онкопоиск АКТГ-продуцирующей опухоли.

К сожалению, все чаще встречаются пациенты с несоответствием результатов лабораторных и инструментальных методов исследований, у которых в ходе МРТ с контрастным усилением визуализировать аденому не представляется возможным.

У таких пациентов окончательно установить генез гиперкортицизма поможет только процедура селективного забора крови из нижних каменистых синусов с использованием стимуляционного объекта (в этих целях применяют десмопрессин 8 мкг). Выполняют пункцию бедренной вены, катетеры ставят в правом и левом нижнем каменистых синусах, начинают процедуру одномоментного забора крови из синусов (центр) и нижней полой вены (периферия). Через 5 мин внутривенно вводят стимулятор — десмопрессин в дозе 8 мкг с одномоментным забором крови, повторно кровь берут через 3, 5 и 10 мин. Чтобы подтвердить правильность установки катетеров, до введения десмопрессина исследуют кровь на пролактин и рассчитывают его градиент. После окончания пробы рассчитывают градиенты АКТГ между центром и периферией до и после введения десмопрессина. Значения >2 до стимуляции и >3 — после подтверждают центральный генез АКТГ-зависимого гиперкортицизма (БИК) [4, 5]. Дополнительно рассчитыва-

ют АКТГ/пролактин-нормализованное соотношение, где значение градиента $>1,18$ указывает на болезнь Иценко-Кушинга [6].

Представленный ниже клинический случай демонстрирует высокую информативность процедуры селективного забора крови из нижних каменистых синусов для диагностики болезни Иценко-Кушинга, а соответственно, позволяет как можно раньше начать терапию для предотвращения развития осложнений.

Пациентка Ш., 45 лет, поступила в отделение эндокринологии ФГАОУ ВО «КФУ» города Казани в ноябре 2016 г. с жалобами на выраженную слабость в мышцах верхних и нижних конечностей, повышение АД до 150/10 мм рт.ст, прибавку массы тела, «лунообразный» овал лица, непропорциональное распределение подкожно-жировой клетчатки, появление растяжек на животе, сухость во рту, боли в нижних конечностях, зябкость стоп, образование гематом на верхних и нижних конечностях, носовые кровотечения.

Анамнез жизни: сахарный диабет 2-го типа; остеопороз (3-кратные нетравматические переломы, остеопения по результатам рентгеновской денситометрии); генерализованный остеоартроз; хронический гастро-дуоденит вне обострения, холецистэктомия (2016 г.); мочекаменная болезнь почек.

Из анамнеза: пациентка считает себя больной с 2014 г., когда появилась общая и мышечная слабость. В феврале 2015 г. обратилась к эндокринологу по месту жительства. Назначены лабораторные исследования: уровень кортизола крови утром 9,3 мкг/дл (3,7–19,4). АКТГ 25,75 пг/мл (7,2–63,3). Рекомендована повторная консультация через 6–12 мес.

За этот промежуток времени появились все вышеперечисленные жалобы. С диагнозом «эндогенный гиперкортицизм?» пациентку направили на госпитализацию в эндокринологическое отделение ФГАОУ ВО «КФУ».

При объективном осмотре (см. рисунок): рост 164 см, вес 94 кг, ИМТ 34,9 кг/м². АД 150/100 мм рт.ст. Пульс 90 ударов в минуту. Температура тела 36,5°C. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно по «кушингоидному типу», в над- и подключичных областях «подушки» из подкожно-жировой клетчатки. На передней поверхности живота стрии багрового цвета. Мраморность кожных покровов, матронизм лица. Пастозность голеней. В легких дыхание везикулярное, хрипы не прослушиваются. ЧД 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 90 ударов в минуту. АД 150/90 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный.

Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, безболезненная.

Результаты лабораторных исследований: кортизол крови в 8.00 — 20,7 мкг/дл (5–25), кортизол крови в 23.00 — 30,5 мкг/дл (2,5–12,5), уровень свободного кортизола в суточной моче 693 нмоль/л (<485,6) — свидетельствовали о наличии гиперкортицизма и нарушении циркадного ритма синтеза кортизола. В ходе малой дексаметазоновой пробы не произошло подавления уровня кортизола (кортизол крови утром до пробы 13,9 мкг/дл, после пробы — 29,7 мкг/дл), что свидетельствовало об эндогенном генезе гиперкортицизма. Уровень АКТГ крови 31 пг/мл (<46).

Согласно Клиническим рекомендациям, уровень АКТГ выше 10 пг/мл — показание для проведения МРТ головного мозга с контрастированием. Заключение МРТ головного мозга: гипофиз интраселлярной локализации, размеры не увеличены, структура с мелкокистозными сливными включениями (до 1–2 мм) в аденогипофизе. Воронка гипофиза не деформирована. В параселлярных зонах без очаговых образований.

Отсутствие визуализации аденомы гипофиза — показание для большой дексаметазоновой пробы. В ходе данного исследования уровень кортизола крови был подавлен более чем на 80% (снижение кортизола крови с 33,30 до 4,84 мкг/дл), что могло свидетельствовать в пользу центрального генеза АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

На основании исследований пациентке был выставлен диагноз «Болезнь Иценко–Кушинга, гипоталамо-гипофизарный вариант». Рекомендации при выписке: кетоконазол 200 мг два раза в сутки, бромкриптин по 1 таблетке два раза в день. Через 1 мес отмечалась положительная динамика (уровень свободного кортизола суточной мочи снизился до 201,9 нмоль/сут (<485,6)). К сожалению, дальнейшая терапия данными препаратами была приостановлена в связи с развитием токсического дерматита.

В декабре 2017 г. в связи с ухудшением состояния, для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения, пациентка госпитализирована в эндокринологическое отделение города Казани. На фоне большой дексаметазоновой пробы подавления кортизола не произошло (кортизол крови до пробы 168 нмоль/л, после приема дексаметазона — 719 нмоль/л). Выполнена КТ органов брюшной полости с контрастированием. Заключение: в проекции правой ножки правого надпочечника определяется овальной формы, объемное образование размером 14х23х11 мм, с четкими и ровными контурами, плотностью до +4НУ в нативную, с накоплением контраста в артериальную фазу до +37НУ

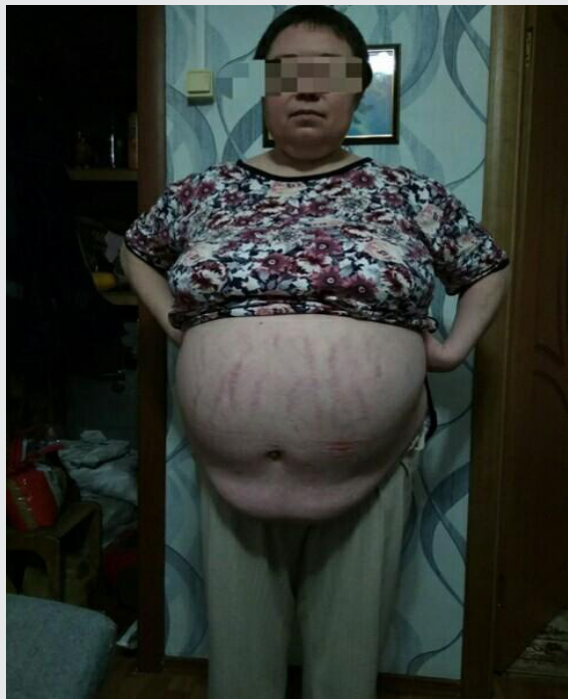
и вымыванием в отсроченную фазу до +20НУ. В проекции левой ножки левого надпочечника определяется овальной формы, объемное образование, размером 40х29х19 мм, с четкими и ровными контурами, плотностью до +4НУ в нативную, с накоплением контраста в артериальную фазу до +33НУ и вымыванием в отсроченную фазу до +17НУ.

Данная клиническая картина была расценена как аденоматоз надпочечников на фоне АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза. Ввиду отсутствия визуализации аденомы гипофиза осуществить нейрохирургическое вмешательство не представлялось возможным. Пациентка была направлена на лечение в хирургическое отделение МКДЦ города Казани для решения вопроса об удалении новообразований надпочечников.

Во время госпитализации в хирургическом отделении МКДЦ пациентке повторно были проведены гормональные исследования. Автономия надпочечников была исключена, так как на фоне большого дексаметазонового теста произошло подавление синтеза кортизола более чем на 50% (исходный уровень кортизола крови 327,03 нмоль/л, после 8 мг дексаметазона — 115,54 нмоль/л), что свидетельствовало о сохранности реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, подтверждая АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм. Проведено трехкратное измерение уровня АКТГ: 6,35, 13,20, 31,05 пг/мл. На повторном МРТ гипофиза с контрастированием — картина кист аденогипофиза. Подтверждение диагноза болезни Иценко–Кушинга требовало выполнения селективного забора крови из нижних каменистых синусов с использованием стимуляционного объекта. Пациентка была направлена в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

В октябре 2018 г. в условиях рентгенооперационной выполнена катетеризация нижних каменистых синусов и периферической вены с медикаментозной стимуляцией десмопрессином. Осложнений в процессе проведения процедуры не было. По результатам исследования получен градиент АКТГ между правым каменистым синусом и правой локтевой веной до стимуляции десмопрессином — 15 (точка разделения более 2), после стимуляции десмопрессином — 35,5 (точка разделения более 3). На основании расчетного АКТГ/пролактин-нормализованного соотношения после стимуляции получен градиент справа 13,9 (точка разделения более 1,18), что подтверждает болезнь Иценко–Кушинга.

Назначена терапия кетоконазолом в дозе 200 мг один раз в сутки. В связи с невозможностью определить локализацию опухоли рекомендовано ПЭТ/КТ головы с 18F-фтордезоксиглюкозой. На серии ПЭТ хиазмально-селлярной области на дне



Внешний вид пациентки Ш. на момент поступления в отделение эндокринологии «КФУ» в ноябре 2016 г.: багровые стрии на животе, мраморность кожных покровов, диспластическое ожирение

гипофизарной ямки выявлен фокус повышенного накопления РФП овальной формы со скитиграфическими размерами 7,7x10,5x3,7 мм. Деструктивных и остеобластических изменений в костях черепа не обнаружено. После консультации нейрохирургом принято решение о проведении трансфеноидального эндоскопического удаления кортикотропиномы.

Выполнено иммуногистологическое исследование послеоперационного материала: материал макроадеомы представлен главным образом фрагментами нейрогипофиза и аденогипофиза с обилием клеток Крука, типовой мозаичной экспрессией АКТГ. В крае одного из фрагментов определяется крошечный островок с измененной гистоархитектоникой (солидный рост с исчезновением экспрессии Collagen IV вокруг аденомеров) из клеток с базофильной цитоплазмой, интенсивной диффузной экспрессией АКТГ. Гистологическая картина не позволяет исключить АКТГ-продуцирующую аденому гипофиза. Косвенные признаки гиперкортицизма в участках аденогипофиза.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Развившаяся вторичная надпочечниковая недостаточность на следующий день после операции (уровень кортизола крови

70 нмоль/л) потребовала назначения заместительной гормональной терапии с постепенным снижением дозы.

Пациентка выписалась из отделения с заключительным клиническим диагнозом:

«Болезнь Иценко–Кушинга. Трансфеноидальное эндоскопическое удаление АКТГ-продуцирующей макроадеомы гипофиза. Вторичная надпочечниковая недостаточность. Катетеризация нижних каменных синусов. Двухсторонняя узловатая гиперплазия надпочечников. Ожирение II ст. Вторичная артериальная гипертензия. Вторичный сахарный диабет. Стероидный остеопороз (низкотравматичные переломы в анамнезе)».

Рекомендовано: прием преднизолона (5 мг в 8.00, 2,5 мг в 17.00), метформин 1000 мг в сутки, антигипертензивная терапия, бисфосфонаты, препараты кальция, витамин Д, наблюдение эндокринолога, нейрохирурга, кардиолога, офтальмолога по месту жительства.

Таким образом, в описанном клиническом случае селективный забор крови из нижних каменных синусов помог подтвердить болезнь Иценко–Кушинга, а проведение ПЭТ-КТ указало точную локализацию данной опухоли. Это позволило предпринять своевременное оперативное вмешательство и приостановить развитие осложнений гиперкортицизма.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В., Газизова Д.О. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии* 2010; 56(2): 53–63. Troshina E.A., Bel'tsevich D.G., Molashenko N.V., Gazizova D.O. Diagnosis, differential diagnosis, and treatment of endogenous hypercorticism. *Problemy endokrinologii* 2010; 56(2): 53–63.
2. Кирилук М.Л. Диагностика и лечение гипофизарного синдрома Кушинга. *Международный эндокринологический журнал* 2014; 6: 182–193. Kirilyuk M.L. Diagnosis and treatment of hypophyseal cushing's syndrome. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal* 2014; 6: 182–193.
3. Тишковский С.В., Никонова Л.В., Давыдчик Э.В., Гулинская О.В., Дорошкевич И.П. Гиперкортицизм: классификация, патогенез, клиника. Диагностика эндогенного гиперкортицизма. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2017; 15(5): 485–491. Tishkovskiy S.V., Nikonova L.V., Davydchik E.V., Gulinskaya O.V., Doroshkevich I.P. Hypercortisolism: classification, pathogenesis, clinical manifestations. *Diagnosis of endogenous hypercortisolism. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2017; 15(5): 485–491.
4. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вапапова Г.Р., Волкова Н.И., Григорьев А.Ю., Гринев Е.Н., Марова Е.И., Мкртумян А.М., Трунин Ю.Ю., Чербилло В.Ю. Бо-

лезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии* 2015; 61(2): 55–77. Mel'nichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Vagapova G.R., Volkova N.I., Grigor'ev A.Yu., Grineva E.N., Marova E.I., Mkrtumyan A.M., Trunin Yu.Yu., Cherebilo V. Yu. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy endokrinologii* 2015; 61(2): 55–77.

5. Ситкин И.И., Малыгина А.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Бурякина С.А. Значение селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. *Эндокринная хирургия* 2018; 12(2): 89–95. Sitkin I.I., Malygina A.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Buryakina S.A. Inferior petrosal sinus sampling in differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism. *Endokrinnaya khirurgiya* 2018; 12(2): 89–95.

6. Belaya Z., Sitkin I., Rozhinskaya L., Dzeranova L., Marova E., Arapova S., Molitvoslovova N., Kolesnikova G., Melnichenko G. Usefulness of prolactin IPS/P ratio and dominant ACTH/prolactin ratio in

bilateral inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Klin Endokrinol Stoffwechs* 2012; 5(Suppl 3): 21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ю.У. Шарипова, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Т.С. Йылмаз, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Ф.В. Валеева, д.м.н., профессор, заведующая кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

А.А. Абакумова, зав. отделением эндокринологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Для контактов: Шарипова Юлия Урановна,
e-mail: juliacha75@yandex.ru

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

NON PROGREDI EST REGREDI. К 85-ЛЕТИЮ ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА РАН, ПРОФЕССОРА ВЯЧЕСЛАВА ВАСИЛЬЕВИЧА ШКАРИНА

О.В. Ковалишена, А.С. Благоданова

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

«Non progredi est regredi» (лат., не идти вперед — значит идти назад) — это одно из любимых Вячеславом Васильевичем Шкариным латинских крылатых выражений, которое он в нужный момент напоминает своим коллегам и ученикам и которое как нельзя лучше отражает его жизненную позицию и профессиональный путь. Член-корреспондент РАН, Заслуженный врач и Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Васильевич Шкарин в начале декабря 2021 г. отметил свой 85-й день рождения. Его биография является лучшей иллюстрацией стремления к новым горизонтам в профессии, прогрессивного движения вперед и личностного развития.

“Non progredi est regredi
не идти вперед — значит идти назад

Вячеслав Васильевич Шкарин родился 9 декабря 1936 г. в селе Сухая Вейка Наруксовского района Горьковской области. В 1954 г., окончив Воскресенскую среднюю школу Горьковской области, поступил на санитарно-гигиенический факультет Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова. Во время обучения в вузе активно занимался спортом (лыжи, баскетбол, волейбол).

После окончания института Вячеслав Васильевич был распределен в Тульскую область, где работал в практическом здравоохранении на различных руководящих должностях и совмещал работу с учебой в аспирантуре Всесоюзного Научно-исследовательского института организации здравоохранения в Москве (1964–1967). В 1968 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Исследование токсоплазмоза среди доноров» (научный руководитель проф. А.Ф. Фром) в Центральном Ордена Ленина институте гематологии и переливания крови, а в 1975 г. — докторскую диссертацию по теме «Вопросы эпидемиологии токсоплазмоза и его значение в патологии человека» (научный консультант проф. Ю.А. Мясников).

в I Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова. Заслуживает внимания тот факт, что В.В. Шкариным впервые в мире были определены токсоплазмы в крови донора и высказано предложение о роли человека как источника инфекции, а также подтвержден гемотрансфузионный путь передачи токсоплазмоза.

Важным этапом в профессиональной деятельности В.В. Шкарина были две заграничные командировки в Алжирскую Народную Демократическую Республику в качестве руководителя санэпидслужбы Департамента здравоохранения г. Оран (1973–1976), руководителя контракта советских врачей-эпидемиологов и микробиологов и советника министра здравоохранения АНДР по вопросам эпидемиологии (1980–1983). Вячеслав Васильевич активно участвовал в организации и становлении санитарно-эпидемиологической службы республики. Он и врачи его отряда осуществляли эпидемиологическое расследование и ликвидацию очагов холеры, брюшного тифа, дизентерии в самых отдаленных поселениях. В.В. Шкарин был в эпицентре алжирского землетрясения и организовывал работы по ликвидации его последствий.

В 1983 г. Вячеслав Васильевич начал педагогическую деятельность в высшем профессиональном образовании в качестве профессора кафедры медицинской подготовки Тульского педагогического института им. Л.Н. Толстого.

В 1987 г. в Горьковском медицинском институте им. С.М. Кирова проходили выборы ректора на альтернативной основе. Для института это было знаменательным событием, ведь такие выборы проводились впервые среди медицинских вузов страны. Ректором ГМИ им. С.М. Кирова был избран В.В. Шкарин. Его деятельность на посту ректора в течение двадцати лет (1987–2007) была направлена на укрепление и расширение материально-



Выдающийся эпидемиолог профессор И.И. Елкин и В.В. Шкарин на съезде Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, 1975 г.

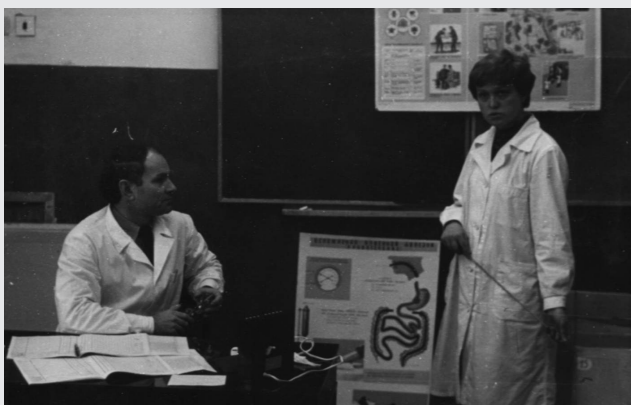
технической базы института, совершенствование учебной, научно-исследовательской, воспитательной и организационной работы коллектива. С присвоением институту в 1994 г. статуса академии вуз стал не только центром подготовки врачей, но и методическим, консультативным, лечебно-



В.В. Шкарин (в центре в белом халате) с коллегами, г. Оран, Алжир, 1973 г.



В очаге холеры в Алжире, 1973 г.



Профессор кафедры медицинской подготовки Тульского педагогического института д.м.н. В.В. Шкарин на занятии, 1985 г.



Заведующий кафедрой эпидемиологии проф. В.В. Шкарин и проф. А.М. Минеев, 1992 г., Нижний Новгород

диагностическим центром для здравоохранения Нижегородской области. С 2007 по 2017 г. В.В. Шкарин — президент НижГМА.

В 2000 г. Вячеслав Васильевич был назначен представителем Минздрава России в Приволжском федеральном округе (ПФО). Им осуществлялось содействие реализации государственной политики в области охраны здоровья, координации совместных усилий по осуществлению конституционных прав граждан на медицинскую помощь, повышению экономической устойчивости и эффективности деятельности учреждений здравоохранения и медицинской науки в пределах федерального округа.

На протяжении тридцати лет (1988–2017) В.В. Шкарин был заведующим кафедрой эпидемиологии НижГМА (фото 6,7). Под его руководством в 90-х гг. XX — начале XXI в. кафедра эпидемиологии существенно расширила кадровый состав, увеличила научно-педагогический потенциал благодаря прихо-

ду большого числа молодых сотрудников, очных и заочных аспирантов, ординаторов, интернов. Кафедра переехала в учебный корпус № 5, улучшилось ее материально-техническое оснащение, были оборудованы тематические классы и методический кабинет, организован компьютерный класс. Среди многочисленных учебных и учебно-методических материалов, подготовленных под руководством Вячеслава Васильевича, необходимо отметить учебник по эпидемиологии в двух томах для обучающихся по специальности «Медико-профилактическое дело» (Н.И. Брико, Л.П. Зуева, В.И. Покровский, В.П. Сергеев, В.В. Шкарин, 2013), руководство для врачей «Медицинская дезинфекция, дератизация, дезинсекция» (под ред. В.В. Шкарина, В.А. Рыльникова, 2016), а также учебник по эпидемиологии на английском языке в двух томах (М.М. Храмцов, О.В. Ковалишена, В.В. Шкарин, Н.В. Саперкин, 2016), которые используют для преподавания эпидемиологии во всех вузах страны.



Профессор В.В. Шкарин читает лекцию студентам, 11.11.2007, г. Нижний Новгород

Научно-исследовательская работа кафедры эпидемиологии приобрела новые направления — теоретические вопросы эпидемиологии, эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций, ВИЧ-инфекции, зоонозов. Были достигнуты существенные научно-практические результаты, интенсивнее осуществлялась подготовка аспирантов и соискателей, защита диссертаций. По предложению В.В. Шкарина был создан диссертационный совет, включавший и специальность «эпидемиология», что во многом способствовало росту научного потенциала по эпидемиологии в регионе. Вячеслав Васильевич являлся председателем этого совета (1988–2015). Была расширена и переоснащена современным оборудованием бактериологическая лаборатория, в дальнейшем преобразованная в Проблемную научную лабораторию микробиологии и вошедшая в состав ЦНИЛ НижГМА. В 2008 г. по инициативе Вячеслава Васильевича был организован НИИ профилактической медицины, включавший Проблемную научную лабораторию микробиологии, Проблемную научную лабораторию ПЦР-исследований, организационно-методический отдел и ряд научных групп.

Активная и результативная научно-исследовательская деятельность В.В. Шкарина и его многочисленных учеников, охватывавшая как фундаментальные темы, так и научно-прикладные исследования, способствовала завершению формирования и расцвету нижегородской научной эпидемиологической школы.

Особого внимания заслуживает научная деятельность Вячеслава Васильевича Шкарина. Исследования ученого были многократно представлены на отечественных и зарубежных конгрессах, съездах, конференциях, они широко известны как в нашей стране,

так и за рубежом. Сфера его научных интересов очень разнообразна и включает разработку теоретических вопросов эпидемиологии, эпидемиологию и профилактику внутрибольничных инфекций, развитие дезинфекции как раздела эпидемиологии, эпидемиологию и профилактику острых кишечных инфекций, паразитарных болезней, других актуальных инфекций (ВИЧ-инфекции, инфекций, передающихся преимущественно половым путем, легионеллеза, внебольничных пневмоний).

Разработке теоретических вопросов эпидемиологии посвящены научные труды по концепции развития отечественной эпидемиологии, разработке современной структуры эпидемиологии как медицинской науки, проблемам терминологии, ликвидации инфекций, интеграции и дифференциации в эпидемиологии, взаимодействия отечественной и зарубежных эпидемиологических школ, систематизации представлений о новых инфекциях, исследования в области истории эпидемиологии и инфекционной патологии. Результаты изложены в многочисленных публикациях, учебниках, руководствах и изданиях. Наиболее востребованными в научной среде стали два словаря «Термины и определения в эпидемиологии» (В.В. Шкарин, А.С. Благонравова) (2010, 2015), монография «Новые инфекции: систематизация, проблемы, перспективы» (В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, 2012), монография «Инфекции. История трагедий и побед» (В.В. Шкарин, Н.В. Саперкин, А.В. Сергеева, 2014), монография «Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций» (В.В. Шкарин, А.С. Благонравова, 2017).

Важным направлением научной деятельности В.В. Шкарина были исследования в области госпитальной эпидемиологии. Нижегородская научная эпидемиологическая школа стояла у истоков изучения



Содокладчики В.В. Шкарин и О.В. Ковалишена на заседании бюро Секции профилактической медицины Отделения медицинских наук РАН, 10.06.2021, г. Москва



В.В. Шкарин с сотрудниками кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, 2020

проблемы внутрибольничных инфекций и в настоящий момент является одной из ведущих в этой области, внедряя принципы обеспечения эпидемиологической безопасности и профилактики инфекций, связанные с оказанием медицинской помощи. Приоритетным научным достижением стали создание концепции многоуровневой системы эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями и внедрение ее компонентов в здравоохранение, выявление механизмов и условий формирования устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам, а также научное основание, организационно-методическая разработка и внедрение в практическое здравоохранение мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим и другим антимикробным средствам. В.В. Шкарин — соавтор «Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (2021 г.) — основного действующего программного документа по стратегии профилактики инфекций в медицинских организациях.

Вячеслав Васильевич Шкарин является автором более 400 научных работ, 10 монографий, 9 книг, 4 учебников, 4 руководств для студентов и врачей, 56 учебных пособий, 8 патентов РФ на изобретения и 1 открытия.

Велики заслуги ученого в подготовке научно-педагогических кадров. Под его руководством выполнено и защищено 4 докторских и 24 кандидатских диссертаций.

Закономерным результатом значительных успехов в профессиональной деятельности В.В. Шкарина стало его признание как известного ученого, организатора высшего медицинского образования и здравоохранения. Он удостоен званий Заслуженного врача РСФСР (1978), Заслуженного деятеля науки РФ (2006), Почетного гражданина Нижегородской области (2006), четырежды лауреат Премии г. Нижнего Новгорода (1991, 2007, 2008, 2014), является кавалером ордена Почета. Награжден золотой звездой «За заслуги в области медицины», Золотой медалью Альберта Швейцера, серебряной медалью им. И.П. Павлова «За вклад в развитие медицины и здравоохранения», золотой медалью «Заслуженный изобретатель Отечества», медалью Роберта

Коха, имеет нагрудный знак «Отличник здравоохранения» и др. награды.

Вячеслав Васильевич Шкарин — член-корреспондент Российской академии наук, академик Польской академии медицинских наук, Всемирной академии медицины им. Альберта Швейцера.

Свой юбилей Вячеслав Васильевич встречает в условиях активной научно-педагогической работы в должности профессора-консультанта кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета. Круг научных исследований Вячеслава Васильевича сейчас связан с проблемой комплексной коморбидности как сочетанной инфекционной и соматической патологии, оценке ее роли в патологии человека, определению причин и условий возникновения, характеристике с эпидемиологических позиций. Над изучением этой проблемы сейчас активно работает научный коллектив сотрудников, возглавляемый Вячеславом Васильевичем. Только за 2021 г. по вопросам комплексной коморбидности им было опубликовано три статьи в ведущих отечественных журналах, прочитаны лекции врачам, клиническим ординаторам и студентам, сделан доклад на всероссийской конференции. Важным событием, иллюстрирующим актуальность проблемы, стал доклад Вячеслава Васильевича на заседании Бюро секции профилактической медицины Отделения медицинских наук Российской академии наук, сделанный им очно 10.06.2021.

В планах — продолжение исследований, новая монография и ряд статей. Не идти вперед — значит идти назад.

Вячеслав Васильевич Шкарин — врач-эпидемиолог, ученый, педагог, организатор здравоохранения и высшей школы, внесший огромный вклад в развитие медицины.

Многочисленные ученики и коллеги выражают свое бесконечное восхищение, большое уважение и искреннюю любовь Вячеславу Васильевичу Шкарину и желают крепкого здоровья и творческого долголетия. И следуют его девизу — «Non progredi est regredi»!

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА АЛЕКСАНДРА ПАВЛОВИЧА МЕДВЕДЕВА

С. В. Немирова, А. С. Мухин

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

23 октября 2021 г. ушел из жизни профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королева Приволжского исследовательского медицинского университета, доктор медицинских наук Александр Павлович Медведев. С его именем наши коллеги прочно ассоциируют успешное лечение тяжелейших пациентов с острой массивной тромбоэмболией легочных артерий и постэмболической легочной гипертензией, вне зависимости от возраста и сопутствующей патологии. Но это, несомненно, только часть направлений его многогранной деятельности.

Александр Павлович родился 1 июля 1949 г., в еще тяжелое послевоенное время, в селе Старое поле Дальнеконстантиновского района Горьковской области и всю жизнь был патриотом своей малой родины. Поступив в Горьковский медицинский институт, он рано заинтересовался хирургией, буквально поглощал все необходимые врачу знания. Стараясь участвовать в дежурствах, А.П. Медведев ассистировал при хирургическом лечении самых разных пациентов, получив заслуженное право оперировать самостоятельно. Он всегда с благодарностью вспоминал своих первых наставников, заложивших основы его хирургического мастерства.

После окончания вуза в 1972 г. Александр Павлович работал хирургом в Дальнеконстантиновской центральной районной больнице — там сформировался его обширный опыт экстренной и плановой абдоминальной и торакальной хирургии, гинекологии. А.П. Медведев выполнял не только аппендэктомии и герниопластики, но и плановые операции на щитовидной железе при зобе, и хирургические вмешательства на венах нижних конечностей, и холецистэктомии, в том числе с наложением холедоходуоденоанастомоза, и резекции желудка. Такой широкий спектр операций стал возможен благодаря тому, что Александр Павлович освоил методику проведения эндотрахеального наркоза, выполняя таким образом до 80% всех хирургических вмешательств.

Желание развиваться и расширять спектр практических навыков в 1975 г. привело молодого хирурга в аспирантуру кафедры госпитальной хирургии ГМИ, где он погрузился в мир хирургии сердца, ставшей ча-



стью всей его последующей жизни. В те годы продолжалось становление и развитие коррекции пороков сердца с помощью моделей клапанных протезов, внедрение операций с искусственным кровообращением, прочно вошедших в современную кардиохирургию. Постепенно А.П. Медведев стал самостоятельно выполнять операции на сердце при митральном стенозе и ассистировать на операциях с экстракорпоральным кровообращением. Он изучал актуальную проблему того времени — изменение функции печени и почек у больных после протезирования митрального клапана — и успешно защитил кандидатскую диссертацию по этой теме. Параллельно продолжал совершенствовать технику операций в ургентной и плановой абдоминальной хирургии.

Великолепная работоспособность, многогранность, желание развиваться в науке не могли не быть отмеченными коллегами, и Александра Павловича пригласили на кафедру госпитальной хирургии в качестве ассистента. Его формирование и становление как хирурга, ученого и преподавателя проходило под руководством таких известных специалистов-практиков, как академик РАМН, профессор Б. А. Королев, профессор С. С. Добротин, заведующий отделением приобретенных пороков С. П. Зорева.

Работая на базе больницы № 28, А.П. Медведев активно участвовал в создании городского прок-



Профессор А.П. Медведев не представлял своей жизни без любимой работы. В операционной

тологического отделения. В этот период времени им выполнялись сложные реконструктивные операции на толстом кишечнике при острой кишечной непроходимости с резекцией кишки и одномоментным восстановлением целостности желудочно-кишечного тракта. Тогда же Александром Павловичем была выполнена оригинальная операция реваскуляризации сигмовидной кишки при ее резекции и наложении первичного анастомоза (в том числе *a. sigmoidea*

с *a. epigastrica inferior*), которую он впоследствии оценивал как одну из наиболее памятных для него наряду с успешной резекцией желудка при его флегмоне и разлитом перитоните.

С открытием специализированной кардиохирургической клинической больницы интенсифицировалась кардиохирургическая деятельность Александра Павловича, ставшего заведующим отделением приобретенных пороков сердца СККБ. Наряду с ежедневными обследованиями, операциями и наблюдением пациентов с патологией клапанного аппарата сердца, он стал разрабатывать новые методы хирургического лечения гнойно-септических заболеваний: гнойного медиастинита, гнойного перикардита, инфекционного эндокардита, электродного сепсиса. Работа, проводимая в этом направлении, получила признание не только в России, но и за рубежом. И здесь А.П. Медведев проявил целеустремленность, трудолюбие и настойчивость: им были разработаны технически сложные оригинальные операции при абсцессах корня аорты и при инфекционных деструкциях опорного кольца митрального клапана. Он успешно выполнял операции Бентала при ложных аневризмах корня аорты с отделением аорты от левого желудочка на фоне инфекционного процесса, разработал технику операций одновременного протезирования сердечных клапанов и спленэктомии при множественных абсцессах селезенки на фоне инфекционного эндокардита, проводил клапаносохраняющие операции при инфекци-



Доклад о результатах оперативного лечения массивной тромбоземболии легочных артерий на всероссийском конгрессе

онном эндокардите, участвовал в создании и внедрении двухэтапного метода коррекции критического аортального стеноза на фоне инфекционного процесса, позволившего спасать пациентов, поступавших уже в тяжелом состоянии и ранее считавшихся неоперабельными. Результатом научно-практической работы в этом направлении стала блестящая защита в 1997 г. диссертации на соискание степени доктора медицинских наук на тему «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита». В 1998 г. Александру Павловичу присвоено звание профессора.

Параллельно с наукой и практикой он развивался как организатор, педагог и наставник молодых специалистов. С 1995 г. Александр Павлович заведовал кафедрой госпитальной хирургии, которой было присвоено имя его учителя Бориса Алексеевича Королева.

Под руководством А.П. Медведева успешно разрабатывалось основное научное направление кафедры — «Диагностика и комплексное лечение жизнеугрожающих состояний в торакоабдоминальной хирургии», объединившее весь разносторонний творческий коллектив. Его сотрудниками изучались возможности комплексного лечения сепсиса, в том числе при микст-инфекции, распространенного перитонита, деструктивного панкреатита, медиастенита, гнойно-деструктивных осложнений пороков сердца и остеомиелита, включая послеоперационные осложнения, дифференцированного подхода к хирургическому лечению нагноительных заболеваний легких и плевры. Александр Павлович поддерживал активное применение в клинике малоинвазивной хирургии, в том числе эндовидеоскопических методов лечения, использование синтетических эндопротезов в абдоминальной хирургии. Основными темами научных

исследований в области сердечно-сосудистой хирургии являлись ранняя диагностика и комплексное лечение инфекционного эндокардита, повторные операции с искусственным кровообращением на сердце, одномоментное лечение клапанных пороков и ишемической болезни сердца, реконструктивные операции при узком фиброзном кольце аортального клапана и его инфекционных разрушениях, повторные операции, в том числе — коронарного шунтирования, хирургические вмешательства при мультифокальном атеросклерозе, диагностика, комплексное лечение перикардитов различного генеза, разработка новых методов диагностики и лечения врожденных пороков сердца, бради- и тахикардий с внедрением новейших приборов и методов.

Александр Павлович стал одним из ведущих специалистов в области хирургического лечения тромбоэмболии легочных артерий, объединив врачей разных специальностей в борьбе с этим жизнеугрожающим заболеванием, разработав маршрутизацию пациентов, расширив показания и предложив уникальные методики активной хирургической тактики восстановления легочной гемодинамики. В их числе — тромбэмболизмомии в условиях параллельного кровообращения, ретроградная перфузия легких, одновременные коррекции клапанной патологии и нарушений коронарного кровотока у больных ТЭЛА. Александр Павлович был одним из немногих хирургов в мире, которые выполняли успешные операции на сердце у беременных в случае отказа матери от прерывания беременности.

Особое место занимает направление лечения не-тромбогенной легочной эмболии и реконструктивные вмешательства при опухолевом поражении магистральных сосудов и сердца, реализованное со-



Ответное слово на вручении премии «Призвание»



вместно с онкологами. Александр Павлович всегда считал, что именно междисциплинарное взаимодействие, совместная слаженная работа всех смежных специалистов является залогом успеха даже в самых сложных, почти безнадежных случаях.

А.П. Медведев — автор около 1000 научных трудов, посвященных диагностике и хирургическому лечению пороков сердца, актуальным проблемам общей хирургии, анестезиологии и реанимации, изобретений, научного открытия, увлеченный спикер и участник многих тематических конференций и съездов самого разного уровня. Он с одинаковым вниманием и тщательностью подходил к подготовке сообщения для внутрибольничной конференции и мероприятия международного масштаба, стараясь отвечать на все вопросы участников, делиться знаниями, обсуждать спорные моменты, перенимать чужой позитивный опыт.

Пройдя путь от аспиранта до заведующего кафедрой, Александр Павлович всегда готов был оказать помощь начинающим свой путь молодым специалистам. Он обучал интернов и ординаторов, подготовил более 20 кандидатов и докторов медицинских

наук, его ученики заведуют отделениями, клиниками, кафедрами и сами становятся наставниками.

Заслуги А.П. Медведева в области медицины отмечены многими наградами. Он — лауреат премии «Призвание», Премии им. Б.А. Королева и трижды — Премии Нижнего Новгорода, а также Почетный гражданин своей родины — Дальнеконстантиновского района.

Талантливый хирург, ученый-новатор, внимательный врач, организатор и чуткий наставник молодежи, уважаемый и любимый коллегами, пациентами и учениками, он запомнился нам добрым, отзывчивым, сильным и творческим, поддерживающим традиции и готовым к развитию и совершенствованию.

Сотрудники кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева глубоко скорбят об утрате и соболезнуют родным и близким Александра Павловича.

Добрая память об этом незаурядном хирурге, о его человеческих качествах и вкладе в развитие отечественной медицины сохранятся в памяти его коллег, учеников и в сотнях спасенных жизней.

ПАМЯТИ ВАЛЕНТИНЫ ГЕОРГИЕВНЫ ДОРОФЕЙЧУК

Ушла из жизни известный ученый-микробиолог, иммунолог, доктор медицинских наук, профессор Валентина Георгиевна Дорофейчук. Вся ее жизнь — достойный пример беззаветного служения избранной специальности.

Валентина Дорофейчук родилась 2 ноября 1928 г. в Омске. В 1951 г. она окончила санитарно-гигиенический факультет Омского медицинского института и начала трудовую деятельность в санэпидстанции в г. Комсомольск-на-Амуре. В 1957-м В.Г. Дорофейчук поступила в аспирантуру на кафедру микробиологии Хабаровского медицинского института, после окончания которой заведовала отделом капельных инфекций в Читинском НИИ эпидемиологии, микробиологии и гигиены.

В 1960 г. в Первом Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова Валентина Георгиевна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Изучение кокковой флоры ангин в г. Хабаровске и ее чувствительность к антибиотикам».

В 1963-м переехала в Горький, где в течение года трудилась в городской санитарно-эпидемиологической станции в качестве врача-вирусолога.

С 1964 по 2005 г. профессиональная деятельность В.Г. Дорофейчук была связана с Горьковским НИИ педиатрии (с 1991 г. — Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии, ныне Институт педиатрии Университетской клиники), где она занимала различные должности: 1964–1969 гг. — заведующая микробиологической лабораторией, 1969–1977 гг. — старший научный сотрудник иммуно-биохимической лаборатории, 1977–1986 гг. — руководитель лаборатории лечебного питания, 1986–2005 гг. — главный научный сотрудник клинко-лабораторного отдела лечебного питания.

В 1980-м Валентина Георгиевна защитила докторскую диссертацию на тему «Кишечный дисбактериоз и его значение на современном этапе в патологии ряда заболеваний у детей». В 1991 г. ей было присвоено звание профессора по специальности «микробиология».

В.Г. Дорофейчук известна как один из ведущих в нашей стране ученых, разрабатывавших проблему кишечного дисбактериоза в педиатрии, научно обоснованных методов его диагностики, лечения и профилактики. Она впервые установила фундаментальную функцию лизоцима в защите организма от генетически чужеродных агентов, предложив на основе этих исследований новые продукты лечебного питания, обогащенные естественными защитными факторами. Разработанные ею продукты лечебного пи-



тания способствовали нормализации состава микрофлоры кишечника и восстановлению здоровья детей с патологией органов пищеварения. И в этом состояла огромная заслуга В.Г. Дорофейчук. С ее уходом закончилась целая эпоха научных исследований в области детской гастроэнтерологии.

Валентиной Георгиевной Дорофейчук опубликовано более 250 печатных работ, в том числе 4 монографии («Дисбактериозы», «Система пищеварения здоровых детей», «Хронические заболевания кишечника у детей», «Лизоцим: теория и практика»), 10 методических рекомендаций отраслевого и республиканского значения, несколько пособий для врачей. Под ее научным руководством подготовлены и защищены 1 докторская и 8 кандидатских диссертаций.

Она являлась действительным членом Международной академии авторов научных открытий и изобретений. Имела в списке своих трудов 17 запатентованных научных изобретений, большое количество рационализаторских предложений, в том числе «Способ топической диагностики воспалительных заболеваний желчевыделительной системы и 12-перстной

кишки» (1976 г.), «Способ дифференциальной диагностики пищевой аллергии» (1983 г.), «Способ прогнозирования частых инфекционных заболеваний у детей» (1985 г.), «Способ предупреждения невынашивания беременности» (1986 г.), «Способ приготовления продукта лечебного питания» (1987 г.), «Способ получения молочного продукта лечебного питания» (1991 г.) «Диагностический тест-набор для оценки состояния пищеварительной системы у детей» (2004 г.) и др.

За успешное проведение научных исследований и их активное внедрение в практику детского здравоохранения Валентина Георгиевна была удостоена 3 бронзовых, 2 серебряных и 2 золотых медалей ВДНХ СССР, а также золотой медали «Эврика-99» (Брюссель). Микробиологический и иммунологический аспекты детской гастроэнтерологии, научные исследования которых возглавляла В.Г. Дорофейчук, легли в основу республиканской программы «Профилактическая и клиническая детская гастроэнтерология» (1982 г.).

Заслуги профессора В.Г. Дорофейчук были отмечены медалями «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», «Ветеран труда», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», многочисленными грамотами.

Валентина Георгиевна была сильной личностью, одержимым и увлекающимся в исследовательской работе ученым. Преодолевая собственные жизненные невзгоды, она уделяла много времени молодым сотрудникам, оказывая им всевозможную помощь, поддерживала и словом, и делом. Она обладала

большим чувством юмора и самокритичностью. Ее отличала активная гражданская и общественная позиция.

Высокий профессионализм, душевная чуткость и отзывчивость снискали Валентине Георгиевне Дорофейчук глубокое уважение коллег и учеников.

Находясь на заслуженном отдыхе, живя с дочерью далеко от Родины — в США, Валентина Георгиевна продолжала заниматься научным творчеством и до последних дней своей жизни оставалась преданной изучению защитных свойств лизоцима у здоровых детей и маленьких пациентов с различной гастроэнтерологической патологией, а также у беременных женщин. В наши дни она обратила внимание на предполагаемую роль лизоцима в механизме действия новой коронавирусной инфекции. Ее статья «Концепция возникновения новой коронавирусной инфекции» была опубликована в журнале «Педиатрическая фармакология» № 6 за 2020 г.

Прожив большую и плодотворную жизнь, В.Г. Дорофейчук скончалась на 93-м году 7 марта 2021 г.

Светлая память о Валентине Георгиевне Дорофейчук навсегда сохранится в сердцах коллег, учеников и всех знавших ее людей.

Статью подготовили:

коллеги и ученики по работе в Нижнем Новгороде, коллектив Института педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, Союз педиатров России

ОТ РЕДАКЦИИ

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ

(составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

ОБЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Полный текст статьи на русском языке должен быть представлен в формате MS Word и сопровождаться сканированной копией **первой страницы статьи с подписью всех авторов** (в формате *.pdf или *.jpeg).

Рукопись статьи должна быть напечатана 14-м шрифтом через 2 интервала, размер бумаги — A4 (210x295 мм) с полями 2,5 см по обе стороны текста.

Статьи принимаются по адресу электронной почты **medalmanac@pimunn.ru**

Название файла должно состоять из фамилии автора и города. Например, *"Иванов_Н.Новгород.doc"*.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи на русском и английском языках, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 2) УДК и шифр специальности ВАК; 3) инициалы и фамилии авторов на русском и английском языках; 4) колонтитул (сокращенный заголовок) из 5–6 слов для помещения на странице журнала; 5) информацию об источниках финансирования; 6) сообщение о возможном конфликте интересов; 7) информацию об авторах: инициалы и фамилии, ученые степени, звания, должности и места работы всех авторов; 8) фамилию, имя, отчество, e-mail и мобильный телефон автора, ответственного за связь с редакцией. *Пример титульного листа размещен на сайте журнала.*

Резюме на русском и английском языках печатается на отдельной странице, оно должно быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме — не менее 250 слов. На этой же странице помещаются **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Текст. Объем оригинальной статьи не должен пре-

вышать 15 страниц (от 15 до 25 тыс. знаков с пробелами). Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. В работе должна использоваться международная система единиц СИ.

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например — ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1) «Цель исследования»; 2) «Материалы и методы»; 3) «Результаты»; 4) «Обсуждение»; 5) «Заключение»; 6) «Литература». Возможно объединение 3-го и 4-го разделов в «Результаты и обсуждение».

Обзорная статья должна включать не менее 50 литературных источников — большая часть этих источников должна быть не старше 5 лет. Книжки, тезисы и авторефераты литературой не считаются.

Введение. Кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется необходимость проведения исследования.

Цель статьи. Содержит 2–3 предложения, в которых сформулировано, какую проблему или гипотезу решает автор и с какой целью.

Материалы и методы. Включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, критерии отбора животных и больных, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, если требуется для исследования. Обязательно указывается принцип разбиения пациентов на группы, а также дизайн исследования. Следует назвать все используемые в ходе работы лекарственные препараты и химические вещества, включая их международное не-

патентованное (общепринятое) название, дозы, пути введения. Данный раздел должен содержать максимальную информацию — это необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ.

Здесь указывается соблюдение этических принципов (как местных, так и международных: соблюдение этических принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных; Хельсинская декларация; информированное согласие больного).

В конце раздела «Материалы и методы» обязательным является выделение подраздела «Статистическая обработка данных». В начале подраздела необходимо указать программу и её версию, использованную для статистической обработки данных (SPSS Statistics, Statistica, MatLab и т.п.). Далее подробно перечисляются методы статистической обработки и в каком виде представлены данные ($M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартное отклонение; Me — медиана и т.д.). В обязательном порядке указываются критерии, по которым оценивали значимость полученных результатов, а также методы определения соответствия выборки нормальному распределению. Методы статистики должны быть использованы корректно и обоснованно. Необходимым является указание уровня значимости (например, $p \leq 0,05$).

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности. Текст не должен содержать ссылок на литературу. Данные приводятся очень четко, в виде коротких описаний с графиками, таблицами и рисунками.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов проведенного исследования, проанализировать вероятные механизмы или толкования этих данных, по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации для клинической практики и возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях.

Заключение. В одном-двух предложениях подвести итог проделанной работы: что получено, о чем это может свидетельствовать или что может означать, чему служит и какие раскрывает возможности. Отразить перспективы использования результатов.

Иллюстрации. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Подрисовочные подписи даются на отдельном листе с указанием номера рисунка, с объяснением значения всех кривых, букв,

цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям нужно указывать степень увеличения. В тексте статьи, в левом поле, квадратом выделяется место, где следует разместить рисунок. Внутри квадрата обозначается номер рисунка.

Каждый рисунок следует представлять отдельным файлом в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi. Диаграммы — в Excel или Word с сохранением данных.

Таблицы. Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть сделана ссылка в статье. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, даются в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

БИБЛИОГРАФИЯ И ОБРАЗЦЫ ОФОРМЛЕНИЯ ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером с указанием **DOI** (если таковой имеется). Нумерация осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Индекс **DOI** вы можете узнать на сайте CrossRef (<http://www.crossref.org/>).

Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей. Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать (как часто встречается) один обзор, где они были упомянуты. Включайте в статью ссылки на работы, на которых действительно основывалось ваше исследование. Убедитесь, что вы полностью собрали весь материал по вашей теме, а не просто полагаетесь на проверенных экспертов или отдельные предложения. Избегайте излишнего самоцитирования и излишнего цитирования работ из того же региона.

Библиографический список — это, предпочтительно, статьи в журналах не старше 5 лет.

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля». За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятым в MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Образцы оформления литературы выложены на сайте журнала по адресу www.medalmanac.ru

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ СТАТЕЙ, ПОСТУПАЮЩИХ В ЖУРНАЛ

Все научные статьи, поступившие в редакцию журнала «Медицинский альманах», подлежат обязательному рецензированию.

Редакционная коллегия определяет научную ценность рукописи и назначает рецензентов — специалистов, имеющих наиболее близкую к теме статьи научную специализацию. Рецензирование статей осуществляется членами редакционного совета, ведущими специалистами в соответствующей отрасли медицины.

Срок рецензирования (3 недели) указан в Карте рецензии рукописи. В зависимости от ситуации и по просьбе рецензента он может быть продлен.

С целью получения максимально полного и объективного отзыва на статью редакцией разработана Карта рецензии рукописи, где рецензент должен оценить в баллах уровень отражения в статье следующих вопросов:

1. *Работа является оригинальной.*
2. *Исследование выходит на новый уровень, базируясь на предыдущих исследованиях.*
3. *Работа актуальна.*
4. *Цели и задачи работы изложены ясно, четко.*
5. *Метод исследования соответствует поставленным задачам.*
6. *Материалы и методы описаны достаточно подробно.*
7. *Представленные результаты соответствуют целям исследования.*
8. *Результаты получены адекватными методами.*
9. *Результаты представлены наглядно (включая таблицы, рисунки и т.п.).*
10. *Результаты имеют существенное научное значение.*
11. *Дана оценка полученных данных и возможных ошибок.*
12. *Статистический анализ проведен адекватно.*
13. *Имеется сравнение собственных данных с данными литературы.*
14. *Выводы базируются на полученных данных и четко сформулированы.*
15. *Имеются ссылки на все значимые публикации по теме работы.*
16. *Работа имеет существенное практическое значение.*

17. *Резюме адекватно отражает основные положения работы.*

18. *Проведенная работа отвечает этическим нормам.*

19. *Статья написана грамотно, хорошим языком.*

На основании выставленных оценок рецензент делает свое заключение о дальнейшей судьбе статьи: а) статья рекомендуется к публикации в настоящем виде; б) статья рекомендуется к публикации после исправления отмеченных рецензентом недостатков; в) передать статью на дополнительную рецензию другому специалисту; г) отклонить публикацию.

Рецензирование — двойное слепое. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Нарушение конфиденциальности возможно только в случае заявления рецензента о согласии сообщить его имя автору.

Если в рецензии содержатся рекомендации по исправлению и доработке статьи, секретарь редакции журнала направляет автору текст рецензии с предложением учесть их при подготовке нового варианта статьи или аргументированно (частично или полностью) их опровергнуть. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

Если у автора и рецензента возникли неразрешимые противоречия относительно статьи, редколлегия вправе послать статью другому рецензенту. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор.

Статья, не рекомендованная рецензентом к публикации, к повторному рассмотрению не принимается. Сообщение об отрицательной рецензии направляется автору по электронной почте.

После принятия редколлегией журнала решения о допуске статьи к публикации секретарь редакции информирует об этом автора и указывает сроки публикации.

Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией исходя из обоснованности работы и соответствия ее тематике журнала. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор.

Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение трех лет.