

НАУЧНО-ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

SCIENTIFIC PUBLISHING CENTER «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ № 4

SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES 2022

*Журнал Научное обозрение.
Медицинские науки
зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-57452*

**Импакт-фактор РИНЦ – 0,676
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ – 0,486**

*Учредитель, издательство и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

*Почтовый адрес: 105037, г. Москва, а/я 47
Адрес редакции и издателя: 410056, Саратовская
область, г. Саратов, ул. им. Чапаева В.И., д. 56*

**Founder, publisher and edition:
LLC SPC Academy of Natural History**

**Post address: 105037, Moscow, p.o. box 47
Editorial and publisher address: 410056,
Saratov region, Saratov, V.I. Chapaev Street, 56**

*Подписано в печать 31.08.2022
Дата выхода номера 30.09.2022
Формат 60×90 1/8*

*Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»,
410035, Саратовская область,
г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5*

**Signed in print 31.08.2022
Release date 30.09.2022
Format 60×90 8.1**

**Typography
LLC SPC «Academy Of Natural History»
410035, Russia, Saratov region,
Saratov, 5 Mamontovoi str.**

Технический редактор Доронкина Е.Н.

*Корректор Галенкина Е.С., Дудкина Н.А.
Тираж 1000 экз.*

*Распространение по свободной цене
Заказ НО 2022/4*

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

**С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания**

**From 2014 edition of the journal resumed
by Academy of Natural History**

Главный редактор: к.м.н. Н.Ю. Стукова

Editor in Chief: N.Yu. Stukova

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2022 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
статьи проблемного
и научно-практического характера***

***The issue contains scientific reviews,
problem and practical scientific articles***

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., профессор Аверьянов С.В. (Уфа); д.м.н., профессор Аксенова В.А. (Москва); д.м.н., профессор Аллахвердиев А.Р. (Баку); д.м.н., профессор Ананьев В.Н. (Москва); д.м.н., профессор Бегайдарова Р.Х. (Караганда); д.м.н., профессор Белов Г.В. (Ош); д.м.н., профессор Бодиенкова Г.М. (Ангарск); д.м.н., профессор Вильянов В.Б. (Москва); д.м.н., профессор Гажва С.И. (Нижний Новгород); д.м.н., профессор Горбунков В.Я. (Ставрополь); д.м.н., профессор Дгебуадзе М.А. (Тбилиси); д.м.н., профессор Лепилин А.В. (Саратов); д.м.н., профессор Макарова В.И. (Архангельск); д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург); д.б.н., профессор Тамбовцева Р.В. (Москва); д.б.н., профессор Тукшаитов Р.Х. (Казань); д.м.н., профессор Цымбалов О.В. (Краснодар)

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

Медицинские науки / Medical sciences (14.01.00, 14.02.00, 14.03.00)

СТАТЬИ / ARTICLES

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА ОШ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ <i>Акпышаров Н.Т.</i>	5
MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS OF THE CITY OSH OF THE KYRGYZ REPUBLIC WITH CORONAVIRUS INFECTION <i>Akpysharov N.T.</i>	5
НЕЙТРОФИЛЫ КАК ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ СПОСОБНЫ СТИМУЛИРОВАТЬ И ТОРМОЗИТЬ РАЗВИТИЕ РАКА. РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ, ПРОГНОЗЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ТОЧКИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ <i>Голубцова А.К., Кантышева Е.Б., Новоселова А.В., Попугайло М.В.</i>	10
NEUTROPHILS AS FACTORS THAT CAN STIMULATE AND PREVENT THE DEVELOPMENT OF CANCER. THE ROLE OF NEUTROPHILS IN METASTASIS, PROGNOSIS AND POSSIBLE POINTS FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS <i>Golubtsova A.K., Kantysheva E.B., Novoselova A.V., Popugaylo M.V.</i>	10
ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ХИМИЧЕСКОГО ПЛЕВРОДЕЗА РАСТВОРОМ НИТРАТА СЕРЕБРА <i>Егай А.А., Абдреев Н.К., Мусаров Х.Ш.</i>	16
OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC PLEURAL EMPYEMA. EFFICACY AND SAFETY OF CHEMICAL PLEURODESIS WITH SILVER NITRATE SOLUTION <i>Egay A.A., Abdreyev N.K., Mussarov Kh.Sh.</i>	16
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ <i>Мамакеев К.М., Айтиев У.А., Динлосан О.Р., Ибраимов Б.А., Орозобеков Б.К., Турдалиев С., Рысбек уулу Залкарбек</i>	21
CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARALLELS IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTAL HERNIAS <i>Mamakееv K.M., Aytiev U.A., Dinlosan O.R., Ibraimov B.A., Orozobekov B.K., Turdaliev S., Rysbek uulu Zalkarbek</i>	21
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВАРИКОЗНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ <i>Сопуев А.А., Апсаматов Р.Р., Эрнисова М.Э.</i>	26
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS METHODS OF PRIMARY PREVENTION OF VARICOSE BLEEDING IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS <i>Sopuev A.A., Apsamatov R.R., Ernisova M.E.</i>	26
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОБРАЩЕНИЙ В ЛОР ОТДЕЛЕНИЕ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ИЗ-ЗА ТРАВМ ИНОРОДНЫМИ ТЕЛАМИ <i>Ырысов К.Б., Исаков А.Ы., Маширапов Ш.Ж.</i>	31
EPIDEMIOLOGY OF VISITS TO THE ENT EMERGENCY DEPARTMENT DUE TO FOREIGN BODIES <i>Yrysov K.B., Isakov A.Y., Mashrapov Sh.Zh.</i>	31
СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЕЛИЧИНЫ БОКОВОГО СЕГМЕНТА ПО ГЕРЛАХУ С РАЗМЕРАМИ ЗУБОВ В ПЕРИОДЕ СМЕННОГО ПРИКУСА <i>Ягупова В.Т., Дмитриенко Т.Д., Мансур Ю.П., Дмитриенко Д.С., Щербаков Л.Н.</i>	36
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SIZE OF THE LATERAL SEGMENT ACCORDING TO GERLACH WITH THE SIZE OF THE TEETH IN THE PERIOD OF REPLACEABLE BITE <i>Yagupova V.T., Dmitrienko T.D., Mansur Yu.P., Dmitrienko D.S., Scherbakov L.N.</i>	36
НАУЧНЫЙ ОБЗОР / REVIEW	
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХОРЕИ БЕРЕМЕННЫХ <i>Ткач В.В., Чуприна Л.А., Ткач А.В., Насурлаева Х.С.</i>	41
MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHOREA GRAVIDARUM <i>Tkach V.V., Chuprina L.A., Tkach A.V., Nasurlaeva Kh.S.</i>	41

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

TRICHOPHYTON VIOLACEUM <i>Бабкова М.И., Сверщкова И.А.</i>	46
TRICHOPHYTON VIOLACEUM <i>Babkova M.I., Sverschkova I.A.</i>	46

СТАТЬИ / ARTICLES

АНАЛИЗ УРОВНЯ МАГНИЯ В КРОВИ ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ ЭТАНОЛА <i>Кащенко А.М., Ефременко Е.С.</i>	52
ANALYSIS OF THE LEVEL OF MAGNESIUM IN THE BLOOD IN ETHANOL WITHDRAWAL SYNDROME <i>Kashlenko A.M., Efremenko E.S.</i>	52
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ <i>Кожомкулова К.А., Иманкулова А.С., Усупбаев А.Ч., Садырбеков Н.Ж., Осмон уулу А., Кабаев Б.А.</i>	57
RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF SURGICAL SITE INFECTION IN UROLOGICAL PATIENTS <i>Kozhomkulova K.A., Imankulova A.S., Usupbaev A.Ch., Sadyrbekov N.Zh., Oskon uulu A., Kabaev B.A.</i>	57
ПРОГРАММА АНАЛИЗА ДАННЫХ ПРИ ВЫБОРЕ МЕТОДА И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Рева И.А., Лапшихина Е.А., Солодов А.А., Муслов С.А.</i>	62
DATA ANALYSIS PROGRAM FOR CHOOSING A METHOD AND TACTICS FOR THE TREATMENT OF HYPERPLASIA AND PROSTATE CANCER <i>Reva I.A., Lapshikhina E.A., Solodov A.A., Muslov S.A.</i>	62
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ <i>Сафарова С.А., Аралбаев Р.Т., Макимбетов Э.К.</i>	68
PREVALENCE OF BRAIN TUMORS IN THE KYRGYZ REPUBLIC <i>Safarova S.A., Aralbaev R.T., Makimbetov E.K.</i>	68
ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАНДЕМИИ COVID-19, ПИТАНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ <i>Шкрабтак Н.В.</i>	73
INTERRELATION OF THE COVID-19 PANDEMIC, NUTRITION AND QUALITY OF LIFE OF THE POPULATION <i>Shkrabtak N.V.</i>	73

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ / REVIEWS

ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОМ РАКЕ <i>Буроева М.Н., Ажымаматова Ж.Т.</i>	78
ANXIETY AND DEPRESSION IN GYNECOLOGICAL CANCER <i>Bugaeva M.N., Azhyamatova Zh.T.</i>	78
НЕЙРОН-АСТРОЦИТАРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В НОРМЕ И ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА <i>Василенко С.А., Говоруха Д.А., Кауров М.М.</i>	84
NEURON-ASTROCYTE INTERACTIONS IN NORM AND IN ALZHEIMER'S DISEASE <i>Vasilenko S.A., Govorukha D.A., Kaurov M.M.</i>	84
ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА <i>Рязанова С.В., Комков А.А., Мазаев В.П.</i>	90
PROSPECTS OF MEDICAL TECHNOLOGIES OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE <i>Ryazanova S.V., Komkov A.A., Mazaev V.P.</i>	90
СТАТИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ <i>Чаулин А.М., Григорьева Ю.В.</i>	95
STATIN DRUGS FOR CHRONIC LIVER DISEASES: SAFETY AND EFFECTIVENESS <i>Chaulin A.M., Grigoreva Yu.V.</i>	95
АНАЛИЗ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОГО КОМПЛЕКСА В КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ <i>Щербakov Л.Н., Ягупова В.Т., Дмитриенко Т.Д., Мансур Ю.П., Дмитриенко Д.С.</i>	102
ANALYSIS OF METHODS FOR THE STUDY OF THE CRANIOFACIAL COMPLEX IN CLINICAL DENTISTRY <i>Scherbakov L.N., Yagupova V.T., Dmitrienko T.D., Mansur Yu.P., Dmitrienko D.S.</i>	102

СТАТЬИ

УДК 614.2

**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА ОШ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Акпышаров Н.Т.

Ошский государственный университет, Ош, e-mail: Osh_far@mail.ru

Пандемия COVID-19 – один из тяжелейших кризисов общества и здравоохранения, неблагоприятный по последствиям для психического здоровья населения. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека проявляется общими психологическими реакциями, выражающимися тревогой, нарушениями сна и выраженным стрессом. Неблагоприятные последствия пандемии COVID-19 на психическое здоровье населения диктуют необходимость анализа медико-демографического и социального профиля пациентов для полноты оценки влияния пандемии и дальнейшего роста соматических и психических заболеваний. Проведено анкетирование по специально разработанной анкете 385 пациентов, обратившихся по поводу коронавирусной инфекции в обсерватории г. Ош Кыргызской Республики, расположенные в санатории «Барчын», общежитиях № 5 и 7 Ошского государственного университета, общежитии № 16 профилиция, медицинском центре «Барчын». Участвовало 183 мужчин и 202 женщины, в основном 30–59 лет. Наибольший удельный вес составили женщины с высшим (58,4%) и средним образованием (37,6%), среди мужчин больше со средним (61,2%) и незаконченным высшим образованием (29,5%). На момент обследования работающих мужчин было 72,1%, женщин – 46,0%. Большинство мужчин были женаты – 61,2%, женщин, находящихся в браке, было 68,3%. В системе здравоохранения в период пандемии работали 34,0±2,4 опрошенных. Большинство пациентов отметило, что в период пандемии у них было хорошее самочувствие. При этом высокая частота гипертонической болезни указывалась как женщинами, так и мужчинами по сравнению с сахарным диабетом и бронхиальной астмой. Оказание психологической помощи в период пандемии важно для стабилизации психологического здоровья населения. Сложенная работа врачей и психологов снизит психологические проблемы пациентов, что в свою очередь окажет положительное влияние на общественное здоровье.

Ключевые слова: депрессия, психическое здоровье, пандемия, психические расстройства, тревога, стресс, COVID-19

**MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS
OF THE CITY OSH OF THE KYRGYZ REPUBLIC
WITH CORONAVIRUS INFECTION**

Akpysharov N.T.

Osh State University, Osh, e-mail: Osh_far@mail.ru

COVID-19 is one of the most severe crises in society and health care, unfavorable in terms of the consequences for the mental health of the population. The impact of coronavirus infection COVID-19 on human mental health is manifested by general psychological reactions, expressed by anxiety, sleep disorders and pronounced stress. The adverse effects of the COVID-19 pandemic on the mental health of the population dictate the need to analyze the medical, demographic and social profile of patients in order to fully assess the impact of the pandemic and the further growth of somatic and mental illness. A survey was conducted of 385 patients who applied for coronavirus infection at the Osh Observatory of the Kyrgyz Republic, located in the Barchyn sanatorium, Hostel No. 5 and 7 of Osh State University, hostel No. 16 of the vocational school, the Barchyn medical center, according to a specially developed questionnaire. 183 men and 202 women participated, mostly aged 30–59. The largest proportion was women with higher (58.4%) and secondary education (37.6%), among men more with secondary (61.2%) and unfinished higher education (29.5%). At the time of the survey, there were 72.1% of working men, 46.0% of women. The majority of men were married – 61.2%, women in marriage were 68.3%. During the pandemic, 34.0±2.4 respondents worked in the health care system. Most of the patients noted that during the pandemic they were in good health. At the same time, the high frequency of hypertension was indicated by both women and men compared to diabetes mellitus and bronchial asthma. The provision of psychological assistance during a pandemic is important in stabilizing the psychological health of the population. The well-coordinated work of doctors and psychologists will reduce the psychological problems of patients, which in turn will have a positive impact on public health.

Keywords: depression, mental health, pandemic, mental disorders, anxiety, stress, COVID-19

COVID-19 – один из тяжелейших кризисов общества и здравоохранения, неблагоприятный по последствиям для психического здоровья населения [1, 2]. Каждый год в мире свыше 264 млн чел. страдают депрессией; люди с тяжелыми психическими расстройствами умирают на 10–20 лет раньше, чем население в целом; в странах с низким и сред-

ним уровнем дохода от 76% до 85% людей страдают психическими расстройствами; мировая экономика теряет более 1 трлн долл. в год из-за депрессивных состояний трудоспособных граждан. В период пандемии массовая изоляция населения спровоцировала волну психологического напряжения. Уровень стресса оказался высоким не только

у сидящих дома здоровых граждан, но и у тех, кто получал лечение в стационарах, их близких и родственников [3].

В исследованиях Xiao et al. (2020) отмечается, что у лиц, которые находятся в изоляции 14 дней и более, средний балл шкалы тревоги составляет $55,4 \pm 14,3$ баллов, то есть соответствует тревоге уверенного уровня, коррелируемой со стрессом выраженного характера и отрицательно влияющей на сон, социальные взаимоотношения [4].

Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека проявляется по данным Д.И. Островского и соавт. (2020) в тревоге и депрессии, составляющих в среднем от 16 до 28 %, нарушениях сна и в 8 % случаев сопровождается выраженным стрессом, что исходя из современных представлений о работе психики является общими психологическими реакциями на пандемию [1].

Пациентки, у которых были симптомы ОРВИ и, как они считают, «плохой» иммунитет, имели более высокие показатели тревоги и депрессии. При этом их информирование о симптомах и мерах профилактики приводило к достоверному снижению тревоги и депрессии [4].

В некоторых научных исследованиях указывается увеличение количества психических расстройств, обусловленных неопределенностью, непредсказуемостью заболевания, большим потоком информации в средствах массовой информации, социальной изоляцией, и отмечается важность оказания психиатрической помощи во время пандемий [4, 5].

Неблагоприятное влияние пандемии COVID-19 на психическое здоровье населения диктует необходимость анализа медико-демографического и социального профиля пациентов для полноты оценки влияния пандемии и дальнейшего роста соматических и психических заболеваний.

Цель исследования – проанализировать медико-социальную характеристику пациентов, обратившихся с симптомами COVID-19 в обсерватории г. Ош Кыргызской Республики во время пандемии.

Материалы и методы исследования

Проведено анкетирование по специально разработанной анкете 385 пациентов, обратившихся с различными жалобами психологического характера в обсерватории г. Ош Кыргызской Республики, расположенные в санатории «Барчын», общежитиях № 5 и 7 Ошского государственного университета, общежитии № 16 профлиция, медицинском центре «Барчын», в период пандемии COVID-19.

Методы исследования: анкетирование, статистический.

Результаты исследования и их обсуждение

Из общего числа обратившихся ($n = 385$) пациентов в Ошские обсерватории, расположенные в пяти пунктах (табл. 1), мужчины составили $47,5 \pm 2,5$ ($n = 183$) и женщины $52,5 \pm 2,5$ ($n = 202$), $p > 0,05$.

При рассмотрении числа опрошенных по возрастным группам было установлено, что среди мужчин и женщин в основном преобладали возрастные группы 40–49, 50–59 и 30–39 лет, на другие возрастные группы приходилась незначительная часть. Так, в возрастной группе 40–49 лет больше было женщин ($23,6 \pm 2,1$), чем мужчин ($21,6 \pm 2,0$), $p > 0,05$. В 50–59 лет, наоборот, было больше мужчин ($10,6 \pm 1,5$), чем женщин ($8,8 \pm 1,4$), $p > 0,05$. В 30–39 лет женщины составили $11,2 \pm 1,6$, тогда как мужчины $9,6 \pm 1,5$, $p > 0,05$. На 18–29 лет приходилось $1,8 \pm 0,4$ и $1,3 \pm 0,5$ соответственно, $p > 0,05$, 60–69 лет – $1,0 \pm 0,5$ и $5,2 \pm 1,1$ соответственно, $p < 0,01$, 70 лет и старше $2,9 \pm 0,8$ и $2,4 \pm 0,7$ соответственно, $p > 0,05$.

Таблица 1

Состав пациентов по полу и возрасту

№ п/п	Возраст ($n = 385$) (лет)	Мужчины ($n = 183$)		Женщины ($n = 202$)	
		Абс. число	$P \pm m$	Абс. число	$P \pm m$
1.	18–29	7	$1,8 \pm 0,4$	5	$1,3 \pm 0,5^*$
2.	30–39	37	$9,6 \pm 1,5$	43	$11,2 \pm 1,6^*$
3.	40–49	83	$21,6 \pm 2,0$	91	$23,6 \pm 2,1^*$
4.	50–59	41	$10,6 \pm 1,5$	34	$8,8 \pm 1,4^*$
5.	60–69	4	$1,0 \pm 0,5$	20	$5,2 \pm 1,1^{**}$
6.	70 и старше	11	$2,9 \pm 0,8$	9	$2,4 \pm 0,7^*$
	Всего	183	$47,5 \pm 2,5$	202	$52,5 \pm 2,5^*$

Примечание. $P \pm m$ – интенсивный показатель и ошибка репрезентативности, * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,001$.

По уровню образования наибольший удельный вес составили женщины, имеющие высшее – 58,4% (n = 118) и среднее образование – 37,6% (n = 76), на долю с незаконченным высшим образованием приходилось 4,0% (n = 8). Среди мужчин было больше пациентов со средним образованием – 61,2% (n = 112) и незаконченным высшим – 29,5% (n = 54). Высшее образование имели только 9,3% (n = 17) пациентов.

На момент обследования работающих мужчин было 72,1% (n = 132), не работающих, соответственно, 27,9% (n = 51). Доля неработающих женщин была выше, чем работающих (46,0% (n = 93) и 54,0% (n = 109) соответственно).

Большинство мужчин были женаты – 61,2% (n = 112), не состоящие в браке составили 24,0% (n = 44), были разведены 14,8% (n = 27). Семейное положение женщин несколько отличалось. Так, находящихся в браке было 68,3% (n = 138), разведенных 20,3% (n = 41), не состоящих в браке – 11,4% (n = 23).

Женщины имели в основном по 3–4 ребенка – 46,0% (n = 93), 1–2 детей – 28,2% (n = 57), более 4 детей – 17,4% (n = 35), не имели детей – 8,4% (n = 17), мужчины имели по 1–2 ребенка – 44,2% (n = 81), 3–4 детей – 37,8% и более 4 детей – 18,0%.

Таким образом, в социологическом опросе по влиянию пандемии коронавирусной инфекции на состояние психического здоро-

вья участвовало больше женщин – 52,5±2,5, чем мужчин, 47,5±2,5, $p > 0,05$. У женщин и мужчин в основном возрастной состав был представлен возрастными группами 40–49, 30–39 и 50–59 лет. По уровню образования среди женщин был выше удельный вес имеющих высшее образование, у мужчин – имеющих среднее образование. По количеству детей женщины в основном имели 3–4 ребенка, мужчины – 1–2 детей. Работающих мужчин было больше, чем женщин.

Медицинские работники подвержены большому стрессу и имеют высокие риски возникновения неблагоприятных последствий для психического здоровья во время эпидемий и пандемий, включая вспышку COVID-19 [6].

Из числа пациентов, участвующих в социологическом опросе (табл. 2) было достоверно больше тех, кто не работал в системе здравоохранения (66,0±2,4), чем работающих в этой сфере на момент пандемии COVID-19 (34,0±2,4), $p < 0,001$. Работающие женщины в системе здравоохранения составили 18,7±1,9, мужчины – 15,3±1,8, $p > 0,05$.

В целом из числа пациентов, участвующих в социологическом опросе, работающих пациентов в системе здравоохранения было меньше в 1,9 раз от общего числа. Среди мужчин и женщин, не работающих в системе здравоохранения, не выявлено достоверных различий (32,2±2,3 и 33,8±2,4 соответственно), $p > 0,05$.

Таблица 2

Частота пациентов в зависимости от места работы

№ п/п	Пол	Ответ			
		Работаю в системе здравоохранения		Не работаю в системе здравоохранения	
		Абс. число	P±m	Абс. число	P±m
1.	Мужчины (n = 183)	59	15,3±1,8	124	32,2±2,3
2.	Женщины (n = 202)	72	18,7±1,9*	130	33,8±2,4*
	Всего (n = 385)	131	34,0±2,4	254	66,0±2,4**

Примечание. P±m – интенсивный показатель и ошибка репрезентативности, * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Частота пациентов в зависимости от занятости в период пандемии

№ п/п	Пол	Работа в период изоляции			
		Да		Нет	
		Абс. число	P±m	Абс. число	P±m
1.	Мужчины (n = 183)	117	30,3±2,3	66	17,1±1,9
2.	Женщины (n = 202)	72	18,7±1,9**	130	33,8±2,4**
	Всего (n = 385)	189	49,0±2,5	196	50,9±2,5*

Примечание. P±m – интенсивный показатель и ошибка репрезентативности, * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Работали в период изоляции $49,0 \pm 2,5$ опрошенных, не работали $50,9 \pm 2,5$, $p > 0,05$ (табл. 3). Мужчины работали чаще, чем женщины ($30,3 \pm 2,3$ и $18,7 \pm 1,9$ соответственно), $p < 0,001$. Не работавшие в период изоляции мужчины составили $17,1 \pm 1,9$, женщины $33,8 \pm 2,4$, $p < 0,001$.

В период распространения коронавирусной инфекции существенных достоверных различий по частоте работающих и не работающих пациентов не выявлено.

За последний месяц, предшествующий анкетированию (табл. 4), в основном имели хорошее самочувствие $60,0 \pm 2,4$ пациентов, их было больше, чем тех, которые оценивали свое состояние на «отлично» – $26,2 \pm 2,2$, $p < 0,001$ и «плохо» – $13,7 \pm 1,7$, $p < 0,001$.

Из общего числа опрошенных большинство мужчин и женщин оценивали свое состояние как «хорошее» – $32,2 \pm 2,3$ и $27,8 \pm 2,2$, $p > 0,05$, считали свой уровень здоровья «отличным» $12,4 \pm 2,8$ мужчин и $13,8 \pm 1,7$ женщин соответственно, $p > 0,05$. Состояние здоровья считали «плохим» достоверно больше женщин ($10,9 \pm 1,5$), чем мужчин ($2,8 \pm 0,8$), $p < 0,001$.

Большая часть пациентов отмечала, что в период пандемии у них было хорошее самочувствие. Существенных различий в самочувствии мужчин и женщин не выявлено.

Клинические исходы при COVID-19, в том числе выживаемость, менее благоприятны у пациентов с болезнями органов кровообращения, сахарным диабетом, ожирением [7], то есть выраженность патологических изменений в органах и системах обуславливает тяжесть болезни [8]. Это предопределило включение в анкету вопроса о наличии хронических заболеваний, для выделения групп высокого риска по заражению вирусом.

По оценке здоровья (табл. 5) участвующим в анкетировании пациентам был задан вопрос: «Страдаете ли Вы каким-либо хроническим заболеванием (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма и др.)?» Большинство респондентов ответили, что у них нет хронических заболеваний – $54,8 \pm 2,5$, наблюдались данные заболевания у $45,1 \pm 2,5$, $p > 0,05$. Женщины чаще, чем мужчины, отмечали наличие хронического заболевания ($24,9 \pm 2,2$ и $20,2 \pm 2,0$ соответственно), $p > 0,05$. Мужчины и женщины, у которых не было указанных заболеваний, составили $27,3 \pm 2,2$ и $27,5 \pm 2,2$ соответственно, $p > 0,05$.

Таким образом, большинство пациентов отмечали, что у них нет хронических заболеваний, хотя достоверных различий среди мужчин и женщин не выявлено.

Таблица 4

Оценка самочувствия пациентами в период пандемии

№ п/п	Пол	Оценка здоровья					
		Отличное		Хорошее		Плохое	
		Абс. число	P±m	Абс. число	P±m	Абс. число	P±m
1.	Мужчины (n = 183)	48	$12,4 \pm 2,8$	124	$32,2 \pm 2,3$	11	$2,8 \pm 0,8$
2.	Женщины (n = 202)	53	$13,8 \pm 1,7^*$	107	$27,8 \pm 2,2^*$	42	$10,9 \pm 1,5^{**}$
	Всего (n = 385)	101	$26,2 \pm 2,2$	231	$60,0 \pm 2,4^{**}$	53	$13,7 \pm 1,7^{**}$

Примечание. P±m – интенсивный показатель и ошибка репрезентативности, * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Таблица 5

Частота наличия/отсутствия хронических заболеваний у пациентов

№ п/п	Пол	Наличие хронических заболеваний			
		Да		Нет	
		Абс. число	P±m	Абс. число	P±m
1.	Мужчины (n = 183)	78	$20,2 \pm 2,0$	105	$27,3 \pm 2,2$
2.	Женщины (n = 202)	96	$24,9 \pm 2,2^*$	106	$27,5 \pm 2,2^*$
	Всего (n = 385)	174	$45,1 \pm 2,5^*$	211	$54,8 \pm 2,5^*$

Примечание. P±m – интенсивный показатель и ошибка репрезентативности, * – $p > 0,05$.

Таблица 6

Частота хронических заболеваний у пациентов

№	Пол	Гипертоническая болезнь		Сахарный диабет		Бронхиальная астма	
		Абс. число	P±m	Абс. число	P±m	Абс. число	P±m
1.	Мужчины (n = 183)	62	16,1±1,8	16	4,1±1,0	20	5,2±1,1*
2.	Женщины (n = 202)	80	20,8±2,0*	19	4,9±1,1*	17	4,4±1,0
	Всего (n = 385)	142	36,9±2,4	35	9,0±1,4**	37	9,6±1,5*

Примечание. P±m – интенсивный показатель и ошибка репрезентативности, * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Из числа опрошенных пациентов (табл. 6) большая часть указала в основном на гипертоническую болезнь – 36,9±2,4 (n = 142), сахарный диабет – 9,0±1,4 и бронхиальную астму – 9,6±1,5, $p < 0,001$. Женщины и мужчины чаще указывали на гипертоническую болезнь (20,8±2,0 и 16,1±1,8 соответственно), $p > 0,05$, но при этом не выявлено достоверных различий. Также не выявлено существенной разницы у мужчин и женщин по наличию у них сахарного диабета (4,9±1,1 и 4,1±1,0 соответственно) и бронхиальной астмы (4,4±1,0 и 5,2±1,1 соответственно), $p > 0,05$.

Таким образом, отмечалась высокая частота гипертонической болезни как у женщин, так и у мужчин в сравнении с сахарным диабетом и бронхиальной астмой.

Заключение

Из числа пациентов, прошедших социологический опрос в обсерваториях, расположенных в пяти пунктах г. Ош, мужчины составили 47,5±2,5 и женщины 52,5±2,5.

Большинство составили женщины с высшим и средним образованием, среди мужчин больше со средним и незаконченным высшим образованием. На момент обследования работающих мужчин было больше, чем женщин. В системе здравоохранения в период пандемии работали 34,0±2,4 опрошенных. Большая часть пациентов отмечали, что в период пандемии у них было хорошее самочувствие. При этом высокая частота гипертонической болезни указывалась как женщинами, так и мужчинами по сравнению с сахарным диабетом и бронхиальной астмой.

В период пандемии COVID-19 психическим больным необходимо проведение информационной работы о соблюдении режима самоизоляции и профилактических санитарно-гигиенических мер, противодействие негативной информации средств

массовой информации о эпидситуации, методам профилактики и лечения.

Оказание психологической помощи в период пандемии важно для стабилизации психологического здоровья населения. Слаженная работа врачей и психологов снизит психологические проблемы пациентов, что в свою очередь положительно скажется на общественном здоровье.

Список литературы

1. Островский Д.И., Иванова Т.И. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека (обзор литературы) // Омский психиатрический журнал. 2020. № 2. 1S (24). С. 4–8.
2. Duan L., Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 7 (4). P. 300–302.
3. Аксенова Е.И., Камынина Н.Н., Метельская А.В., Шкрумяк А.Р. О необходимости психологической поддержки граждан в условиях пандемии COVID-19 // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. Т. 29. № S1. С. 572–575.
4. Xiao H., Zhang Y., Kong D., Li S., Yang N. The effects of social support on sleep quality of medical staff treating patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Med. Sci. Monit*. 2020. Vol. 26. P. e923549.
5. Алехин А.Н., Дубинина Е.А. Пандемия: клинико-психологический аспект // Артериальная гипертензия. 2020. № 26 (3). С. 312–316.
6. Kang L., Li Y., Hu S., Chen M., Yang C., Yang B.X., Wang Y., Hu J., Lai J., Ma X., Chen J., Guan L., Wang G., Ma H., Liu Z. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 7 (3). P. e14.
7. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошниц В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Сыров А.В., Тарасов А.В., Тарзиманова А.И., Ткачёва О.Н., Трухан Д.И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 4. С. 135–172.
8. Белокопытова С.В., Аксененко И.Ю., Голобокова Е.Н., Белокопытов Р.Н. Опыт применения международной классификации функционирования в работе методистов ЛФК для оценки эффективности респираторной реабилитации пациентов с COVID-19 // Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 29–33.

УДК 616-006.04

НЕЙТРОФИЛЫ КАК ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ СПОСОБНЫ СТИМУЛИРОВАТЬ И ТОРМОЗИТЬ РАЗВИТИЕ РАКА. РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ, ПРОГНОЗЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ТОЧКИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Голубцова А.К., Кантышева Е.Б., Новоселова А.В., Попугайло М.В.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, e-mail: golubtsova.ak@mail.ru

В данном обзоре приводится накопленная актуальная информация о роли нейтрофилов в патогенезе онкологических заболеваний. Показано, что нейтрофилы вносят неоднозначный, однако значительный вклад в развитие опухолевого процесса: с одной стороны, они способствуют росту опухоли, ее метастазированию и инвазии, а также поддерживают опухолевый ангиогенез, содействуя распространению заболевания, но, с другой стороны, нейтрофилы сдерживают и ограничивают рост опухоли за счет экспрессируемых факторов некроза опухоли, активных форм кислорода и индукции различных хемокинов и цитокинов. Данная противоречивость в эффектах нейтрофилов создает проблемы в оценке их истинной роли в онкогенезе. Нейтрофильные внеклеточные ловушки, обнаруживаемые в слюне, сыворотке крови и опухолевой ткани, и отношение нейтрофилов к лимфоцитам в крови может указывать на степень злокачественности опухоли и иметь большое прогностическое значение. На сегодняшний день нейтрофилы, а также воздействие на их метаболические пути являются перспективным направлением в иммунотерапии рака: например воздействие на нейтрофил-опосредованный ангиогенез может достоверно подавлять рост опухолей, снижать гипоксию ткани и уменьшать инфильтрацию нейтрофилов.

Ключевые слова: нейтрофилы, рак, внеклеточные ловушки, метастазирование, биомаркеры, терапия онкологических заболеваний

NEUTROPHILS AS FACTORS THAT CAN STIMULATE AND PREVENT THE DEVELOPMENT OF CANCER. THE ROLE OF NEUTROPHILS IN METASTASIS, PROGNOSIS AND POSSIBLE POINTS FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS

Golubtsova A.K., Kantysheva E.B., Novoselova A.V., Popugaylo M.V.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, e-mail: golubtsova.ak@mail.ru

This review provides the currently accumulated up-to-date information on the role of neutrophils in the pathogenesis of oncological diseases. It has been shown that neutrophils make an ambiguous, but significant contribution to the development of the tumor process: on the one hand, they promote tumor growth, metastasis and invasion, and also support tumor angiogenesis, contributing to the spread of the disease, but, on the other hand, neutrophils restrain and limit tumor growth due to expressed tumor necrosis factors, active forms oxygen and induction of various chemokines and cytokines. This inconsistency in the effects of neutrophils creates problems in assessing their true role in oncogenesis. Neutrophil extracellular traps found in saliva, blood serum and tumor tissue, and the ratio of neutrophils to lymphocytes in the blood may indicate the degree of malignancy of the tumor and have great prognostic value. To date, neutrophils, as well as exposure to their metabolic pathways, are a promising direction in cancer immunotherapy: for example, exposure to neutrophil-mediated angiogenesis can significantly suppress tumor growth, reduce tissue hypoxia and reduce neutrophil infiltration.

Keywords: neutrophils, cancer, extracellular traps, metastasis, biomarkers, cancer therapy

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смерти во всем мире и, следовательно, серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Заболеваемость раком оценивается примерно в 19,3 млн новых случаев в 2020 г. с уровнем смертности примерно в 10 млн случаев [1].

Нейтрофилы считаются мощными эффекторными клетками, вызывающими врожденный защитный ответ против различных патогенов. Нейтрофилы являются наиболее распространенными циркулирующими лейкоцитами, на их долю приходится 50–70% клеток крови. Нейтрофилы представляют собой первую линию защиты от инфекций, поэтому они быстро поступают из кровотока в место повреждения, где

уничтожают патогены путем фагоцитоза, дегрануляции и высвобождения внеклеточных ловушек (NETs) [2].

С другой стороны, нейтрофилы являются существенной частью микроокружения опухоли, при этом показано, что они способны стимулировать рост опухолей. Данное противоречие имеет как теоретическое, так и существенное практическое значение, так как требует осмысления роли нейтрофилов в канцерогенезе, а также требует учитывать их роль при планировании лечения [3].

Материалы и методы исследования

Произведен поиск литературы за последние 10 лет по специальным медицинским статьям в Pubmed, Cochrane library,

Medline и др. с включением ключевых слов: Neutrophils, cancer, tumor, neutrophil to lymphocyte ratio, NETosis, tumor association, neutrophil (PMN) function, neutrophil extravasation, extracellular matrix (ECM), chemotactic gradients.

Цель исследования – оценить соотношение онкогенных и антионкогенных потенций нейтрофилов в условиях канцерогенеза, оценить роль нейтрофилов в прогнозе развития онкологических заболеваний и в эффективности их лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Роль нейтрофилов в развитии рака

Долгое время функциональное разнообразие нейтрофилов упускалось из виду по сравнению с другими миелоидными клетками, однако в нескольких исследованиях недавно была показана высокая гетерогенность среди них, а также их пластичность. Было показано, что, даже если активация нейтрофилов вызывает повреждение окружающих тканей, высвобождая активные формы кислорода и протеолитические ферменты, данные клетки, тем не менее, имеют решающее значение для регенерации тканей. Это связано с тем, что нейтрофилы способны продуцировать факторы роста и проангиогенные белки, которые способствуют ревазуляризации, а также индуцировать рекрутирование макрофагов, что в свою очередь поддерживает и ускоряет восстановление тканей [3].

Вследствие таких противоположных функций роль нейтрофилов в развитии рака неоднозначна. Нейтрофилы реагируют на различные медиаторы, высвобождаемые в микроокружении опухоли, что приводит к активации их либо противоопухолевых, либо проопухолевых фенотипов. Данная нейтрофильная пластичность обусловлена влиянием трансформирующего фактора роста β (TGF β), β -интерфероном (ИФН- β), ИЛ-35, а также концентрацией цитокинов и кислорода в микроокружении опухоли [4].

Нейтрофилы N1 характеризуются высокой экспрессией иммуноактивирующих хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (TNF- α), который активирует специальные рецепторы, способные распознавать злокачественную клетку и блокирующие ее дальнейшее деление, а также способствующие ее некрозу [5]; молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), которая, например, в модели ксенотрансплантата меланомы способствует агрегации и удержанию Т-клеток в опухолевой нише посредством связывания с β 2-интегрином

LFA-1, что приводит к улучшению иммунного контроля и потенциально ограничивает развитие опухоли [6]; рецепторный белок Fas, содержащий внутриклеточный домен смерти и участвующий в запрограммированном механизме апоптоза [7]. Противоопухолевая активность нейтрофилов N1 связана с прямым уничтожением опухолевых клеток путем выработки активных форм кислорода (АФК) и оксида азота или индукцией апоптоза, связанного с активацией Fas/TRAIL. Другие механизмы включают антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и активацию функции Т-клеток [8].

В других исследованиях было показано, что нейтрофилы N2 играют проопухолевую роль с помощью нескольких механизмов. Они способствуют развитию опухоли путем выработки активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (RNS), а также стимуляции пролиферации опухолевых клеток путем секреции нейтрофильной эластазы (NE), способствующей усилению инвазии опухолей, прогрессированию метастазов [9] и секреции матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9), активирующей факторы роста pro-TGF- β и pro-TNF- α . [10]. Нейтрофилы N2 работают в качестве опухолевых промоторов и экспрессируют хемокины CC и CXC, обладающие ангиогенным эффектом, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и рецептор CXCR4, которому принадлежит ключевая роль в процессах проникновения клеток опухоли сквозь межтканевые барьеры [11].

Таким образом, с одной стороны, молекулярно одним из первых механизмов, посредством которых нейтрофилы способствуют росту опухоли, является высвобождение АФК, которые, в свою очередь, вызывают повреждение ДНК, что лежит в основе развития рака, пролиферации клеток и увеличения мутационной нагрузки.

С другой стороны, нейтрофилы способствуют отделению опухолевых клеток от базальной мембраны, ингибируя начальные фазы канцерогенеза. Гипероксическое микроокружение ограничивает накопление нейтрофилов в опухолях, но инфильтрирующие опухоль нейтрофилы демонстрируют высокий противоопухолевый потенциал из-за повышенного высвобождения АФК, которые ограничивают пролиферацию опухолевых клеток и индуцируют апоптоз [12]. Возможно, что столь разнонаправленное действие АФК связано с различным количеством продуцируемых АФК нейтрофилами. С одной стороны, при низких уровнях АФК способствует выживанию раковых клеток, поскольку прогрессирование клеточного

цикла, вызванное факторами роста и рецепторными тирозинкиназами (RTK), требует АФК для активации [13]. С другой стороны, высокий уровень АФК может подавлять рост опухоли за счет устойчивой активации ингибитора клеточного цикла и индукции гибели клеток [14].

Влияние нейтрофилов на метастазирование

Распространение опухолевых клеток и образование метастатических очагов во вторичных органах при опухолевой прогрессии представляет собой многоэтапный процесс, включающий ряд событий, относящихся к судьбе опухолевых клеток: процессы инвазии в окружающие здоровые ткани, инфильтрации кровеносных сосудов, выживания, экстравазации во вторичные очаги, где формируются микрометастазы, которые в итоге пролиферируют в клинически выявляемые метастатические очаги [15].

В последние годы было проведено множество исследований, в которых было доказано, что нейтрофилы могут высвобождать свободную ДНК в периферическую циркуляцию в форме NETs. Нити ДНК, включающие гистоны и белки гранул нейтрофильных клеток, являются основным компонентом так называемых сеток. Сетки, обладающие антибактериальными свойствами, являются результатом нескольких внутриклеточных изменений. В процессе, называемом нетоз (NETosis), ядро нейтрофила теряет свою форму, происходит конденсация его хроматина, мембраны, окружающие ядро и гранулы, растворяются, и белки гранул соединяются с нитями ДНК. Таким образом, подготовленная ловушка (NETs) высвобождается за пределы клетки и является одной из форм иммунологического ответа нейтрофилов.

Однако NETs могут способствовать прогрессированию опухолевого роста. Установлено, что NETs играют ключевую регуляторную роль в микроокружении опухоли, такую, как развитие отдаленных метастазов за счет секреции протеаз, т.е. матриксных металлопротеиназ, и образования провоспалительных цитокинов. Кроме того, ловушки напрямую усиливают агрессивность опухоли, усиливая миграцию опухолевых клеток и их способность к инвазии. Также есть данные, которые свидетельствуют о том, что благодаря индукции высокомолекулярной группы box 1 NETs индуцируют переход эпителия в мезенхиму в опухолевой ткани и тем самым способствуют усилению инвазивности опухолевых клеток [16].

Таким образом, роль формирования NETs нейтрофилами следует признать про-

тиворечивой, так как, с одной стороны, высвобождение внеклеточных ловушек имеет защитное значение, а с другой, способствует развитию канцерогенеза.

Нейтрофилы как маркеры онкологических заболеваний

Полученная в последние годы информация о функциях нейтрофилов формирует новое понимание их роли в физиологии и патологии. Одним из практических выходов из этого являются предложения использовать полученные сведения для диагностики патологических процессов. Это может улучшить качество диагностики и повлиять на эффективность проводимой терапии.

Биомаркеры NETs

В частности, была показана клиническая полезность определения биомаркеров NETs в слюне, в сыворотке крови и опухолевой ткани в качестве потенциальной прогностической и терапевтической мишени у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта: в супернатантах, полученных после инкубации нейтрофилов у пациентов, страдающих данным заболеванием, было установлено увеличение концентрации циркулирующих фрагментов свободной ДНК, которые образуют каркас NETs [17].

Соотношение: нейтрофилы к лимфоцитам

Известно, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов играет важную роль как маркер определения злокачественности новообразования.

Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) считалось показателем системного воспаления во многих современных клинических исследованиях, когда у пациентов не было явной инфекции. Между тем онкогенез тесно связан с воспалением, поскольку показано, что воспалительные клетки способствуют пролиферации раковых клеток, ангиогенезу и инвазии опухоли [18].

На данный момент существует множество исследований, показывающих неблагоприятный прогноз у пациентов, имеющих высокие уровни этого соотношения. Так, предполагается, что высокое значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам крови, связано с худшими исходами онкологической выживаемости, например, при раке гортани [19], раке желудка [20], колоректальном раке II стадии [21]. А результаты определения NLR у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии, показали, что увеличение NLR в послеоперационный

период является потенциальным маркером раннего выявления рецидива [22].

*Нейтрофилы как мишень
для терапевтических вмешательств*

Борьба с ранним ангиогенезом опухоли

Опухолевой ангиогенез является одним из наиболее важных этапов прогрессирования рака. Как упоминалось выше, нейтрофилы играют большую роль в опухолевом ангиогенезе, поэтому влияние на проангиогенные способности данных иммунных клеток является перспективным направлением в терапии онкологических заболеваний. Метастазирование рака также представляет собой серьезную проблему для эффективной терапии рака. Было показано, что проангиогенные нейтрофилы в значительной степени способствуют отсоединению опухолевых клеток и началу их распространения по кровеносной системе, что также делает данные клетки перспективной мишенью в борьбе с прогрессированием рака.

Установлено, что нейтрофилы поддерживают ангиогенез опухоли за счет высвобождения многочисленных проангиогенных факторов, таких как VEGF, FGF-2 (Fibroblast Growth Factor 2 – фактор роста фибробластов 2), онкостатин М, ИЛ-17, MMP-9, Bv8 (белок, нейтрофильный медиатор ангиогенеза опухоли), алармины S100A8/9, STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT, который у человека кодируется геном STAT3. STAT3 является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста) и NETs. Выявление других возможных проангиогенных факторов могло бы усилить успешность терапии рака [23].

Самые первые исследования антиангиогенной терапии были сосредоточены на блокировании передачи сигналов VEGF/VEGFR с помощью специфических моноклональных антител. В настоящее время бевацизумаб и рамуцизумаб являются основными препаратами для подавления ангиогенеза при раке. Однако выяснилось, что эти препараты оказались малоэффективными в клинических испытаниях из-за сформировавшейся резистентности опухоли к ним. Влияние нейтрофилов на резистентность к анти-VEGF-терапии было продемонстрировано в исследовании K. Jung et. al. (2017) [22], которые показали, что повышенная нейтрофильная инфильтрация после введения анти-VEGF-2 способствует ангиогенезу опухоли и снижает

эффективность терапии. В этом исследовании было показано, что Ly6C10 моноциты, присутствующие в опухоли, облегчают рекрутирование Ly6G⁺ нейтрофилов после анти-VEGFR2 терапии посредством высвобождения CXCL5 (C-X-C motif chemokine 5). Интересно, что сочетание лечения, направленного против нейтрофилов, с антиангиогенной терапией путем введения анти-Ly6G-антитела, ограничивает ангиогенез и поддерживает эффективность терапии против VEGFR2 [24].

Та же исследовательская группа продемонстрировала в другом исследовании, что антиангиогенное лечение увеличивает экспрессию CXCL12 в опухолях и приводит к рекрутированию CXCR4⁺ проангиогенных нейтрофилов. Блокада CXCR4 с помощью AMD3100 (плериксафор, является низкомолекулярным ингибитором CXCR4) ингибировала Ly6G⁺ инфильтрацию нейтрофилов в опухоль, что приводило к повышению эффективности анти-VEGF-терапии [25].

Одной из причин инфильтрации нейтрофилами метастазов у пациентов с колоректальным раком при анти-VEGF-терапии предполагается развитие в них активного воспалительного процесса. С помощью иммуногистохимических методов окрашивания было продемонстрировано наличие CD177⁺ нейтрофилов в образцах метастаз колоректального рака. Комбинация традиционной антиангиогенной терапии (бевацизумаб) и нового соединения анти-VEGF/анти-Ang2 (BI-880) уменьшала инфильтрацию нейтрофилов и эффективно уменьшала ангиогенез, рост опухоли и гипоксию ткани. Было показано, что мыши с VEGF-резистентными колоректальными опухолями имеют повышенный уровень G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) в плазме, что приводит к сильной мобилизации нейтрофилов, их опухолевой инфильтрации и индукции экспрессии Bv8, что поддерживает опухолевый ангиогенез. Было также показано, что терапия против VEGF в сочетании с антителами против G-CSF или против Bv8 эффективно подавляет рост опухоли [23].

*Запуск нейтрофил-опосредованного
противоракового иммунитета*

Известно, что галектин-9 (Gal-9) обладает прямой цитотоксической и опухолевоселективной активностью по отношению к линиям раковых клеток различного происхождения. В исследовании Ustyanovska Avtenyuk N. et. al. [26] было показано, что Gal-9 вызывает выраженные изменения

мембран в раковых клетках. В частности, фосфатидилсерин (PS) быстро выводился наружу, а антифагоцитарный регулятор CD47 подавлялся в течение нескольких минут. В соответствии с этим обработка смешанных культур нейтрофилов/опухолевых клеток Gal-9 запускала трогоцитоз, усиливала антителозависимый клеточный фагоцитоз раковых клеток и снижала адгезию раковых клеток в смешанных культурах лейкоцитов и раковых клеток. Помимо этого, при смешивании лейкоцитов с предварительно прикрепленными раковыми клетками была обнаружена заметная цитотоксичность, которая исчезала при истощении пула нейтрофилов. В совокупности, лечение Gal-9 активировало опосредованный нейтрофилами противораковый иммунитет, что приводило к элиминации эпителиальных раковых клеток [26]. Эти исследования позволяют говорить о том, что использование Gal-9 является перспективным направлением в терапии рака.

Выводы

1. Нейтрофилы играют двоякую роль в патогенезе развития опухолей. С одной стороны, они способствуют развитию рака за счет усиления ангиогенеза путем экспрессии хемокинов CC и CXCR, VEGF. А инвазия и метастазирование опухоли осуществляется с помощью рецептора CXCR4, NE, MMP9, NETs. С другой стороны, нейтрофилы тормозят прогрессирование заболевания за счет экспрессии TNF- α , ICAM-1, механизма ADCC. Данная противоречивость в эффектах нейтрофилов создает проблемы в оценке их истинной роли в онкогенезе. И формирует вопросы, на которые пока что нет определенных ответов. В частности, непонятно, от чего зависит изменение соотношения про- и антионкогенных потенциалов нейтрофилов, с которым может быть связано развитие опухоли.

2. Нейтрофилы могут быть использованы в качестве маркера онкологического заболевания. Уже известны по меньшей мере два прогностически значимых параметра, позволяющих судить о злокачественности опухоли – это соотношение нейтрофилов и лимфоцитов и наличие нейтрофильных внеклеточных ловушек в слюне, сыворотке крови и опухолевой ткани.

3. Опосредованный нейтрофилами опухолевый ангиогенез и метастазирование препятствуют достижению успеха в лечении многих видов рака. Тем не менее воздействие как на ангиогенез, так и на функции нейтрофилов при раке демонстрируют большой потенциал и являются перспективными направлениями в иммунотерапии рака.

Список литературы

1. Mandy Grujjs, Celine A.N. Sewnath, Marjolein van Egmond. Therapeutic exploitation of neutrophils to fight cancer. *Seminars in immunology*. 2021. № 101581. P. 1–9.
2. Jianying Li, Chelsea Bolyard, Gang Xin, Zihai Li. Targeting Metabolic Pathways of Myeloid Cells Improves Cancer Immunotherapy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9 (747863). P. 1–13.
3. Kraus R.F., Gruber M.A. Neutrophils-From Bone Marrow to First-Line Defense of the Innate Immune System. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12 (767175). P. 1–35.
4. Wachowska M., Wojciechowska A., Muchowicz A. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (1). P. 365.
5. Shaul M.E. and Fridlender Z.G. Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017. Vol. 102 (2). P. 343–349.
6. Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J Leukoc Biol.* 2020. Vol. 108 (3). P. 787–799.
7. Razzaghi R., Agarwal S., Kotlov N. et al. Compromised counterselection by FAS creates an aggressive subtype of germinal center lymphoma. *J Exp Med.* 2021. Vol. 218 (3). P. e20201173.
8. Wachowska M., Wojciechowska A., Muchowicz A. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (1). P. 365.
9. Taya M., Garcia-Hernandez M.L., Rangel-Moreno J., Minor B., Gibbons E., Hammes S.R. Neutrophil elastase from myeloid cells promotes TSC2-null tumor growth. *Endocr Relat Cancer*. 2020. Vol. 27 (4). P. 261–274.
10. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel)*. 2018. Vol. 18 (10). P. 3249.
11. Chatterjee S., Behnam Azad B., Nimmagadda S. The intricate role of CXCR4 in cancer. *Adv Cancer Res*. 2014. Vol. 124. P. 31–82.
12. Palano M.T., Gallazzi M., Cucchiara M., De Lerma Barbaro A., Gallo D., Bassani B., Bruno A., Mortara L. Neutrophil and Natural Killer Cell Interactions in Cancers: Dangerous Liaisons Instructing Immunosuppression and Angiogenesis. *Vaccines*. 2021. Vol. 9. P. 1488.
13. Irani K., Xia Y., Zweier J.L., Sollott S.J., Der C.J., Fearon E.R. et al. Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts. *Science*. 1997. Vol. 275 (5306). P. 1649–1652.
14. Ramsey M.R., Sharpless N.E. ROS as a tumour suppressor? *Nat Cell Biol.* 2006. Vol. 8 (11). P. 1213–1215.
15. Lambert A.W., Pattabirama R.A., Weinberg D.R. Emerging Biological Principles of Metastasis. *A Cell Press*. 2017. Vol. 168 (4). P. 670–691.
16. Demkow U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cancer Invasion, Evasion and Metastasis. *Cancers*. 2021. Vol. 13 (17). P. 1–17.
17. Marzena G., Dziemianczyk-Pakie D., Ratajczak-Wrona W., Pryczynicz A., Nowak K., Łazarczyk B., Jabłńska E. NETs biomarkers in saliva and serum OSCC patients: One hypothesis, two conclusions. *Advances in Medical Sciences*. 2022. Vol. 67 (1). P. 45–54.
18. Shehua Q., Golubnitschaja O., Zhan X. Chronic inflammation: key player and biomarker-set to predict and prevent cancer development and progression based on individualized patient profiles. *EPMA J.* 2019. Vol. 10 (4). P. 365–381.
19. Franz L., Alessandrini L., Fasanaroc E., Gaudiosoa P., Carlia A., Nicolaia P., Marionia G. Prognostic impact of neutrophils-to-lymphocytes ratio (NLR), PD-L1 expression, and tumor

immune microenvironment in laryngeal cancer. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2021. Vol. 50. P. 50.

20. Zhang Xin-Jia., Yong-Gang L., Xiao-Jun S., Xiao-Wu C., Dong Z., Da-Jian Z. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2015. Vol. 21. P. 84–91.

21. Dimitriou N., Felekouras E., Karavokyros I., Alexandrou A., Pikoulis E., Griniatsos J. Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18 (1). P. 1202.

22. Yosuke M., Miyake M., Shimada K., Hori S., Tatsumi Y., Nakai Y., Anai S., Tanaka N., Konishi N., Fujimoto K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a detection marker of tumor recurrence in patients with muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2016. Vol. 34. P. 256–257.

23. Ozel I., Duerig I., Domnich M., Lang S., Pylaeva E., Jablonska J. The Good, the Bad, and the Ugly. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 10 (66). P. 1–16.

24. Jung K., Heishi T., Khan O.F., Kowalski P.S., Incio J., Rahbari N.N., Chung E., Clark J.W., Willett C.G., Luster A.D., Yun S.H., Langer R., Anderson D.G., Padera T.P., Jain R.K., Fukumura D. Ly6Clo monocytes drive immunosuppression and confer resistance to anti-VEGFR2 cancer therapy. *J Clin Invest*. 2017. Vol. 127 (8). P. 3039–3051.

25. Keehoon Jung, Takahiro Heishi, Joao Incio, Dai Fukumura. Targeting CXCR4-dependent immunosuppressive Ly6Clo monocytes improves antiangiogenic therapy in colorectal cancer. *PNAS*. 2017. Vol. 114 (39). P. 10455–10460.

26. Ustyanovska Avtenyuk N., Choukrani G., Ammatuna E., Niki T., Cendrowicz E., Lourens H.J., Huls G., Wiersma V.R., Bremer E. Galectin-9 Triggers Neutrophil-Mediated Anticancer Immunity. *Biomedicines*. 2021. Vol. 10 (66). P. 10–16.

УДК 616.25-002.3

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ХИМИЧЕСКОГО ПЛЕВРОДЕЗА РАСТВОРОМ НИТРАТА СЕРЕБРА

¹Егай А.А., ²Абдреев Н.К., ¹Мусаров Х.Ш.¹Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек,
e-mail: med@krsu.edu.kg;²Университет Инсубрии, Варезе, Италия, e-mail: relint@uninsubria.it

Эмпиема плевры – это тяжелое осложнение пневмонии, травмы и различных хирургических вмешательств, характеризующееся фибринозно-гнойным воспалительным процессом. Затяжное течение, а также позднее обращение пациентов ведет к утолщению листков плевры, что ограничивает подвижность ткани легкого, а также образует ограниченные, не связанные друг с другом полости с гноем. Хроническое течение эмпиемы плевры затрудняет хирургическое лечение, дренирование плевральной полости в этой ситуации не всегда эффективно, так как утолщенные листки плевры препятствуют полному расправлению легкого, что ведет к образованию остаточных полостей. Без радикального оперативного лечения, направленного на плеврэктомию и декорткацию легкого, больные становятся прикованными к дренажной трубке, а самостоятельное закрытие полости может занять много времени. В результате такого исхода легкое остается в состоянии компрессионного ателектаза, образуется панцирное легкое. Основные этапы хирургического лечения направлены на удаление утолщенных гнойеродных листков плевры, создание единой полости. Несмотря на совершенствование техники оперативного лечения, частота послеоперационных рецидивов имеет место быть. В данной работе приведены результаты хирургического лечения хронической эмпиемы плевры в комбинации с химическим плевродезом нитратом серебра.

Ключевые слова: эмпиема плевры, фиброторакс, плеврэктомию, декорткация, плевродез, нитрат серебра

OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC PLEURAL EMPYEMA. EFFICACY AND SAFETY OF CHEMICAL PLEURODESIS WITH SILVER NITRATE SOLUTION

¹Egay A.A., ²Abdreyev N.K., ¹Mussarov Kh.Sh.¹Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek, e-mail: med@krsu.edu.kg;²University of Insubria, Varese, Italy, e-mail: relint@uninsubria.it

Pleural empyema is a severe complication of pneumonia, trauma and various surgical interventions, characterized by a fibrinous purulent inflammatory process. A prolonged course, as well as late treatment of patients leads to thickening of the pleural sheets, which limits the mobility of the lung tissue, as well as to the formation of limited, unconnected loculations. The chronic course of pleural empyema complicates surgical treatment, drainage of the pleural cavity in this situation is not always effective, since thickened pleural sheets prevent full spreading of the lung, which leads to the formation of a residual cavity. Without radical surgical treatment aimed at pleurectomy and decortication of the lung, patients become confined to a drainage tube, and it may take a long time for the cavity to close on its own. As a result of this outcome, the lung remains in a state of compression atelectasis, forming a trapped lung. The main steps of surgical treatment are aimed at removing the thickened pneumonic sheets of the pleura, creating a unified cavity. Despite the improvement of the surgical treatment technique, the incidence of postoperative recurrence is high. This study presents the results of surgical treatment of chronic pleural empyema in combination with chemical pleurodesis with silver nitrate.

Keywords: pleural empyema, fibrothorax, pleurectomy, decortication, pleurodesis, silver nitrate

Плевральная полость – это потенциальное пространство между висцеральным и париетальным листками плевры. В норме в плевральной полости отрицательное давление, отсутствуют воздух и какие-либо ткани. Однако между листками плевры присутствует небольшое количество жидкости, примерно 3–30 мл. Парапневмонический выпот – это вторичное накопление жидкости на фоне пневмонии, является ее наиболее частым осложнением и встречается в 57% случаев инфекции легочной ткани [1]. Парапневмонический выпот, в зависимости от характера жидкости, разделяют

на три типа: неосложненный, осложненный и эмпиема плевры. Неосложненный парапневмонический выпот встречается наиболее часто и характеризуется наличием стерильного экссудата и не вызывает необходимости в процедуре торакоцентеза, а лечение заключается в адекватной антибиотикотерапии. Плевральная жидкость при осложненном парапневмоническом выпоте нестерильная, содержит фибрин, в жидкости увеличивается количество нейтрофилов. Такой плевральный выпот не разрешится только на фоне антибиотикотерапии и возникает необходимость в дре-

нировании плевральной полости, в ином случае осложненный парапневмонический выпот в короткие сроки трансформируется в эмпиему плевры [1].

Эмпиема плевры – это тяжелое, опасное для жизни состояние, характеризующееся скоплением гнойного содержимого в плевральной полости, симптомами интоксикации и дыхательной недостаточности. Несмотря на достижения современной медицины, последние четыре декады не наблюдается тенденции к снижению числа пациентов с эмпиемой плевры, а также смертности от данной патологии [2]. Ежегодная смертность от эмпиемы плевры составляет от 10 до 27% [3]. Лечение данной категории пациентов требует большого внимания со стороны врачей терапевтического и хирургического профилей, так как исход заболевания зависит от своевременности квалифицированной помощи. Американское торакальное сообщество выделило три основных стадии течения эмпиемы плевры: ранняя экссудативная, стадия фибринозно-гнойного воспаления и стадия организации. Эвакуация гнойного содержимого на ранней стадии позволяет добиться полного расправления легкого, на фоне антибактериальной терапии это приводит к успешному лечению. Последующие стадии ведут к отложению фибрина, что ведет к образованию осумкованных полостей, а также к утолщению висцеральной плевры. В данной ситуации возникает необходимость в интраплевральной фибринолитической терапии, а также в видеоассистированной торакальной операции. Данные процедуры направлены на разрушение фибриновых перепонок и создание единой полости для полного расправления легкого. Заключительная стадия эмпиемы плевры заключается в образовании панцирного легкого или фиброторакса, в этом случае появляется необходимость в торакотомии и операции по плеврэктомии и декорткации легкого.

Панцирное легкое говорит о хроническом течении эмпиемы плевры, дренирование плевральной полости направлено на эвакуацию гнойного содержимого, что облегчает симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности. Утолщенные листки плевры не позволяют легкому полностью расправиться, образуется так называемая остаточная полость плевры. Персистирующая инфекция и остаточная полость ведет к длительному нахождению дренажной трубки в плевральной полости ввиду постоянной гнойной экссудации, а удаление дренажа становится невозможным, так как это безоговорочно приведет к повторному скоплению гноя в остаточной полости.

Наличие осумкованных полостей с гноем делает затруднительной полную эвакуацию патологического содержимого из плевры, особенно при их многочисленности. Если ограничиваться только дренированием плевральной полости при хронической эмпиеме плевры, дренаж будет находиться длительное время, а исходом будет длительный гнойно-воспалительный процесс, ведущий к медленному закрытию остаточной полости. При этом легкое, покрытое толстым слоем фибрина, остается в состоянии компрессионного ателектаза [4]. Из вышеизложенного можно сделать следующий вывод, успехом лечения хронической эмпиемы плевры становится нивелирование остаточной полости, полное расправление легкого и ликвидация гноеродных микроорганизмов. Дренирование с последующим промыванием плевральной полости, как показал опыт, не ведет к ускорению процесса лечения хронической эмпиемы плевры, а в некоторых случаях даже удлиняет процесс лечения, так как введение через дренажную трубку растворов антисептика препятствует расправлению легкого. Несмотря на длительное изучение данной патологии, по сей день отмечаются рецидивы даже после открытой плеврэктомии с декорткацией, что, скорее всего, связано с неполным удалением гноеродной флоры, а также с образованием бронхиальных и альвеолярных свищей после декорткации, что ведет к коллапсу легкого.

Плевродез – способ химического, физического и механического воздействия на плевральные листки с целью облитерации плевральной полости. В данной статье будет рассмотрен способ химического плевродеза нитратом серебра как заключительный этап плеврэктомии с декорткацией легкого. Нитрат серебра – это неорганическое соединение, которое уже многие годы применяется в медицине. В небольшой концентрации нитрат серебра несет в себе антисептические свойства, подавляя жизнедеятельность организма, а в концентрированных растворах имеются сразу свойства прижигающего и антисептического вещества. Нитрат серебра не получил широкого применения в качестве плевросклерозанта при рефрактерных и рецидивных плевральных выпотах, так как вызывал выраженный болевой синдром [5]. Обработка внутренней поверхности грудной клетки и легкого после плеврэктомии с декорткацией под наркозом позволяет избежать появления болевого синдрома, а также дезинфицирует, позволяет прижигать мелкие альвеолярные и бронхиальные свищи, а пролиферация соединительной ткани ведет к адгезии

поверхности легкого к грудной стенке, что и является ключом к успеху в лечении хронической эмпиемы плевры.

Цель данного исследования – улучшить результаты лечения пациентов с хронической эмпиемой плевры, которым была произведена торакотомия с плеврэктомией и декортикацией легкого, оценить эффективность и безопасность применения нитрата серебра как плевросклерозанта и антисептика на завершающем этапе хирургической операции.

Материалы и методы исследования

Данное исследование проводилось на базе отделения торакальной хирургии клиники имени И.К. Ахунбаева Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

За период с сентября 2019 г. по июнь 2022 г. в отделении находились 137 пациентов с эмпиемой плевры, в 42 случаях была произведена операция по плеврэктомии с декортикацией. Именно 42 случая прооперированных больных будут проанализированы в данной работе. 37 пациентов были мужского пола, 5 – женского. Возраст пациентов колебался от 21 до 76 лет, средний возраст составил $44,5 \pm 15,1$. Полное распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Как следует из табл. 1, большинство пациентов относятся к группе молодого и среднего возраста, что говорит об их наибольшей работоспособности.

Из всех пациентов в 25 случаях (59,5%) наблюдалась правосторонняя локализация эмпиемы, левосторонняя эмпиема имела место в 17 случаях (40,5%).

Все пациенты имели длительный анамнез течения заболевания, большинство из них были подвержены неоднократным процедурам торакоцентеза. Медикаментозное лечение заключалось в адекватной антибактериальной и дезинтоксикационной терапии. Всем пациентам производилось дренирование плевральной полости в наиболее оптимальной точке, при необходи-

мости под ультразвуковым контролем. Показаниями к операции стало рецидивное и хроническое течение эмпиемы плевры, наличие признаков неполного расправления легкого при рентгенологическом контроле, а также множественные осумкованные полости.

Методика комбинированного плевродеза заключалась в совмещении механического способа (плеврэктомии с декортикацией) и химического способа (обработки поверхностей раствором нитрата серебра). Плеврэктомия с декортикацией производилась под эндотрахеальным наркозом, после вскрытия плевральной полости производилось удаление гноеродной утолщенной части париетальной плевры, далее удалялась утолщенная часть висцеральной плевры с целью освобождения ткани легкого для ее полного расправления. Плевральная полость санировалась растворами антисептика. Следующим этапом осуществлялся контроль на аэро- и гемостаз, после полного расправления легкого в полость заливалось 20 мл 0,5% раствора нитрата серебра с экспозицией 1 ч, плевросклерозант удалялся. Полость дренировалась, а рана ушивалась.

Учитывая, что ранее раствор нитрата серебра в качестве химического агента для плевродеза в нашей клинике не применялся, у всех пациентов было взято информированное согласие.

Безопасность химического плевродеза нитратом серебра оценивалась по основным показателям гемодинамики, а также температурной реакции. Эффективность применения нитрата серебра заключалась в отсутствии рецидива гнойного отделяемого по плевральному дренажу, а также полного расправления легкого, что делало возможным удаление трубки из плевральной полости.

Результаты исследования и их обсуждение

Статистическая обработка материала производилась в программе IBM SPSS Statistics 28.0.1.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возрастная категория по ВОЗ	Пол		% соотношение	Абсолютное число
	Мужчины	Женщины		
18–44 лет (молодой возраст)	21	4	59,5%	25
45–59 лет (средний возраст)	6	1	16,7%	7
60–74 года (пожилой возраст)	9	0	21,4%	9
75–90 лет (старческий возраст)	1	0	2,4%	1
Всего	37	5	100%	42

Таблица 2

Сравнительный анализ лечения пациентов с эмпиемой плевры после операции по плеврэктомии с декортикацией

Наименование группы	Количество пациентов		Среднее количество койко-дней	Послеоперационный рецидив эмпиемы плевры	
	Абсолютное число	Процентное соотношение		Абсолютное число	Процентное соотношение
Контрольная группа	33	78,6 %	20,0±6,5	8	24,2 %
Испытуемая группа	9	21,4 %	15,4±4,4	0	0 %
Общее число	42	100 %			

42 пациента были разделены на две группы: контрольная группа из 33 пациентов (78,6%), которым была произведена классическая плеврэктомия с декортикацией, и испытуемая группа из 9 пациентов (21,4%), у которых плеврэктомия с декортикацией комбинировалась с химическим плевродезом раствором нитрата серебра. Оценивалось среднее количество дней пребывания в стационаре, а также возможность или невозможность послеоперационного удаления дренажа. Основные результаты исследования приведены в табл. 2.

Согласно данным из табл. 2 среднее количество дней пребывания в стационаре у контрольной группы составило 20,0±6,5 дней, а в испытуемой группе – 15,4±4,4, что указывает на статистически достоверное ($p < 0,05$) сокращение койко-дней у пациентов, у которых плеврэктомия с декортикацией комбинировалась с химическим плевродезом раствором нитрата серебра. Под послеоперационным рецидивом эмпиемы плевры подразумевался рецидив гнойного отделяемого по дренажу и как результат невозможность удаления плеврального дренажа и выписка с последним на амбулаторное наблюдение и лечение. В контрольной группе оказалось 8 пациентов (24,2 %), которые, несмотря на проведенную операцию, были вынуждены выписаться из стационара с дренажной трубкой, в испытуемой группе рецидива не наблюдалось, всем пациентам дренаж был успешно удален.

Произведен анализ основных гемодинамических показателей, а также температурной реакции у пациентов до химического плевродеза раствором нитрата серебра и после. Показатели гемодинамики и температуры тела приведены в табл. 3.

Анализируя полученные результаты из табл. 3, статистически достоверно можно утверждать, что интраоперационное применение раствора нитрата серебра не вызывает изменения показателей гемодинамики и температуры тела.

Таблица 3

Гемодинамические и температурные показатели пациентов до и после обработки раствором нитрата серебра ($p > 0,05$)

Показатели	До введения	После введения
Пульс, уд/мин	83,2±12,2	91,4±22,9
Систолическое АД, мм рт. ст.	126,7±15,8	132,1±18,8
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78,9±6	82,4±14,7
Температура тела, °C	36,6±0,4	36,6±0,3

Хроническое течение эмпиемы плевры затрудняет хирургическое лечение. Если на ранних стадиях эмпиемы плевры хирургическое лечение может быть ограничено дренированием плевральной полости, интраплевральным введением фибринолитических средств и видеоассистированной торакоскопией, то на стадии фибринозных изменений появляется необходимость в открытой плеврэктомии и декортикации [6, 7].

Несмотря на первые описания и способы лечения эмпиемы плевры еще со времен Гиппократов, по сей день имеются определенные затруднения в ведении пациентов с данным заболеванием. Плеврэктомия и декортикация хотя и являются радикальным способом лечения, не всегда дают хороший результат. Декортикация легкого зачастую вызывает образование альвеолярных свищей, вместе с остаточными гнойными агентами это ведет к рецидиву эмпиемы плевры, возобновлению гнойной экссудации, образованию остаточной полости и появлению утолщенного слоя фибрина на поверхности легкого [8].

Химический плевродез – это способ воздействия на листки плевры местнораздражающими веществами с целью их последующего склеивания между собой. Данная методика изучается и применяется уже несколько десятилетий, определенных

успехов она достигла в лечении пациентов со злокачественными и рефрактерными трансудативными плевральными выпотами, а также при пневмотораксах. Особое распространение получили такие химические агенты, как тальк, производные тетрациклина, йодповидон и цитостатические препараты [5, 9]. Нитрат серебра также рассматривался как потенциальный плевросклерозант, но исследования показали, что он вызывает выраженный болевой синдром [5]. В медицине раствор нитрата серебра применяется как антисептическое и прижигающее вещество, успешное в закрытии бронхиальных свищей [9, 10].

Эффект нитрата серебра заключается в подавлении жизнедеятельности микроорганизмов, а также в выраженной пролиферации соединительной ткани, что вызывает спаечный процесс, санацию плевральной полости и закрытие альвеолярных и бронхиальных свищей.

Выводы

1. Применение раствора нитрата серебра на заключительном этапе плеврэктомии и декорткации легкого является эффективным методом борьбы с послеоперационным рецидивом эмпиемы плевры.

2. Химический плевродез с применением 20 мл 0,5% раствора нитрата серебра является безопасным методом, так как не вызывает статистически достоверного изменения показателей гемодинамики и температуры тела.

Список литературы

1. Santoshi R.K., Chandar P., Gupta S.S., Kupfer Y., Wiessel O. From Chest Wall Resection to Medical Management: The Continued Saga of Parapneumonic Effusion Management

and Future Directions. *Cureus*. 2022. Vol. 14. № 1. e21017. DOI:10.7759/cureus.21017.

2. Karandashova S., Florova G., Idell S., Komissarov A.A. From Bedside to the Bench-A Call for Novel Approaches to Prognostic Evaluation and Treatment of Empyema. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 12. 806393. DOI: 10.3389/fphar.2021.806393.

3. Shen K.R., Bribiesco A., Crabtree T., Denlinger C., Eby J., Eiken P., Jones D.R., Keshavjee S., Maldonado F., Paul S., Kozower B. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017. Vol. 153. No. 6. P. 129–146. DOI:10.1016/j.jtcvs.2017.01.030.

4. Biswas A., Jantz M.A., Penley A.M., Mehta H.J. Management of Chronic Empyema with Unexpandable Lung in Poor Surgical Risk Patients Using an Empyema Tube. *Lung India*. 2016. Vol. 33. No. 3. P. 267–271. DOI: 10.4103/0970-2113.180802.

5. Егай А.А., Бебехов Б.Х., Казакбаев А.Т., Двумаров А.А. Химический плевродез в лечении пациентов со злокачественными и трансудативными плевральными выпотами // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2021. Т. 21. № 9. С. 56–61.

6. Bilancia R., Nardini M., Waller D.A. Extended pleurectomy decortication: the current role. *Transl Lung Cancer Res*. 2018. Vol. 7. No. 5. P. 556–561. DOI:10.21037/tlcr.2018.06.07.

7. Majeed F.A., Chatha S.S., Zafar U., Ali A., Farhan N., Raza A. VATS Thoracoscopic Decortication for Empyema Thoracic: A Retrospective Experience and Analysis of 162 Cases. *J. Pak Med. Assoc.* 2021. Vol. 71. No. 2 (A). P. 502–504. DOI: 10.47391/JPM.431.

8. Komissarov A.A., Rahman N., Lee Y.C.G., Florova G., Shetty S., Idell R., Ikebe M., Das K., Tucker T.A., Idell S. Fibrin turnover and pleural organization: Bench to bedside. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018. Vol. 314. No. 5. P. 757–768. DOI: 10.1152/ajplung.00501.2017.

9. Егай А.А., Бебезов Б.Х., Казакбаев А.Т., Двумаров А.А., Тентимишев А.Э., Фейгин А.М., Суворов Э.А. Основные результаты применения химического плевродеза йодповидоном в лечении пациентов с пневмотораксами различной этиологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. № 11. С. 35–39. DOI: 10.17513/mjpf.13308.

10. Егай А.А., Бебезов Б.Х. Эффективность и безопасность химического плевродеза йодповидоном в лечении пациентов с плевральными выпотами различной этиологии // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 5. С. 61. DOI: 10.17513/spno.31024.

УДК 617-089.844

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

**Мамакеев К.М., Айтиев У.А., Динлосан О.Р., Ибраимов Б.А.,
Орозобеков Б.К., Турдалиев С., Рысбек уулу Залкарбек**

*Национальный хирургический центр им. академика М.М. Мамакеева, Бишкек,
e-mail: khalif.kgma@gmail.com*

В данной статье нами рассмотрена проблема вентральных грыж после перенесенных лапаротомных операций. Врачами-хирургами нашего центра были проведены иммунологические исследования пациентов, которым была проведена герниопластика передней брюшной стенки в Национальном хирургическом центре имени академика М.М. Мамакеева Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. В статье представлен анализ результатов с помощью иммунограммы, иммунологического лабораторного обследования, в которое входило определение количества субпопуляции лимфоцитов с мультипротеиновыми комплексами (рецепторами) CD3 и CD4, а также CD8 и CD20, цитокинов IL-6, IL-10 и IgA, M, G. У пациентов, перенесших операции грыжесечения и пластику передней брюшной стенки, независимо от выбранного метода, в динамике показатели иммунологической реактивности достоверно увеличиваются на седьмые сутки, в сравнении с исходными показателями крови, в особенности у пациентов, перенесших аутопластические способы герниопластики. Использование обычных шовных материалов при аутогерниопластике увеличивает риск развития воспалительного процесса в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, в отличие от использования полипропиленовых сетчатых протезов. Данное исследование доказало, что динамика показателей иммунологической реактивности и иммунного ответа на произведенную операцию выше у пациентов, которым применена аутогерниопластика. А при аллогерниопластике с применением полипропиленовых сетчатых протезов никак не влияют на здоровье пациента, а только улучшают показатели качества жизни, что дает возможность широкого его использования в области современной герниологии.

Ключевые слова: послеоперационные вентральные грыжи, иммунологическая реактивность, иммуноглобулин, интерлейкин

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARALLELS IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTAL HERNIAS

**Mamakeev K.M., Aytiev U.A., Dinlosan O.R., Ibraimov B.A.,
Orozobekov B.K., Turdaliev S., Rysbek uulu Zalkarbek**

M.M. Mamakeev National Surgical Center, Bishkek, e-mail: khalif.kgma@gmail.com

In this article, we have considered the problem of ventral hernias after undergoing laparotomy operations. The surgeons of our center conducted an immunological study of patients who underwent hernioplasty of the anterior abdominal wall at the National Surgical Center named after Academician M.M. Mamakeev of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. The article presents an analysis of the results using an immunogram, an immunological laboratory examination, which included determining the number of a subpopulation of lymphocytes with multiprotein complexes (receptors) CD3 and CD4, as well as CD8 and CD20, cytokines IL-6, IL-10 and IgA, M, G. In patients undergoing hernia repair and plastic surgery of the anterior abdominal wall, regardless of the chosen method, in dynamics, the indicators of immunological reactivity significantly increase on the 7th day, in comparison with the initial blood values. Especially in patients who have undergone autoplasmic hernioplasty methods. The use of conventional suture materials in autohernioplasty increases the risk of developing an inflammatory process in the early and late postoperative period, in contrast to the use of polypropylene mesh prostheses. This study proved that the dynamics of immunological reactivity and immune response to the operation performed is higher in patients who underwent autohernioplasty. And with allogernioplasty using polypropylene mesh prostheses, they do not affect the patient's health in any way, but only improve the quality of life, which makes it possible to widely use it in the field of modern herniology.

Keywords: postoperative ventral hernias, immunological reactivity, immunoglobulin, interleukin

Грыжевое выпячивание передней брюшной стенки во все времена привлекает особое внимание врачей-хирургов во всех странах мира [1–3]. Повышенный интерес хирургов к данной патологии обусловлен серьезными последствиями, связанными с жизненно угрожающим осложнением – ущемлением, некрозом тканей. В первые часы заболевания риск жизнеугрожающих состояний остается высоким, и связано это с развитием патологических процессов, возникающих в ущемленном участке орга-

на, что часто приводит к высоким уровням летальности [4–6].

Герниология (наука о грыжах и методах лечения грыж) в Кыргызской Республике, так же как и во всех развитых странах мира, является одним из динамично развивающихся разделов практической хирургии. Все более современные технологии, сетчатые эндопротезы, применяются в клинической практике, при этом подкрепляются доказательные аспекты [7–9]. Однако, опираясь на научную периодическую

литературу, с уверенностью можно сказать, что оценка реактивности иммунной системы, а именно системы субпопуляции лимфоцитов на проводимые методы герниопластики, окончательно на сегодняшний день не выработана. Анализируя научную литературу, информацию на съездах, конференциях, ведущие специалисты сходятся в том, что высокая частота встречаемости этой нозологии, методы пластики грыжевых ворот основываются на данных иностранных научных изданий [1, 2]. С другой стороны, сложность вопроса обусловлена небольшим количеством трудов, посвященных данной тематике, в особенности патогенеза грыж передней брюшной стенки [10–12]. Эти исследования, а точнее их данные в достаточной степени не могут быть экстраполированы для жителей нашей республики, что наталкивает на определенные трудности в проводимых лечебных, профилактических мероприятиях и при рецидиве послеоперационных грыж [13–15]. Из-за неудовлетворительных результатов хирургического лечения идет активное изучение иммунологического статуса больного до операции и после, что является актуальным и значимым для улучшения показателей качества жизни в раннем послеоперационном периоде.

Цель нашего исследования – определение активности иммунной реакции у пациентов вентральными грыжами после перенесенных операций на органах брюшной полости, которым выполнены ауто- или аллопластические методы герниопластики.

Материалы и методы исследования

Иммунологические исследования были проведены у 40 пациентов с вентральными грыжами после перенесенных операций на органах брюшной полости. По полу распределены следующим образом: 62,25% составили мужчины 37,5% – женщины, 25 и 15 пациентов соответственно. У лиц мужского пола средний возраст составил $45,6 \pm 2,3$ лет, а у женского пола – $57,2 \pm 3,2$ лет [15, 16]. Все пациенты были разделены на две группы поровну. I группу, 20 больных, составили пациенты, которым применены аутопластические методы грыжесечения и пластики грыжевого дефекта [15, 16]. II группу также составили 20 больных, которым были выполнены аллопластические способы герниопластики, с использованием монофиламентного полипропиленового сетчатого эндопротеза, не рассасывающегося, не окрашенного, со стандартным плетением, производства Covidien Parietene Macroporous Mesh (Стамбул, Турция).

Пациенты были прооперированы за период с 01.12.2020 по 30.04.2021 в Национальном хирургическом центре имени акад. М.М. Мамакеева Министерства здравоохранения Кыргызской Республики [15].

Исследования иммунологических показателей проведены на базе НЦФ МЗ КР в иммунологической лаборатории (зав. лабораторией – к.м.н. Е.В. Дуденко, исполнитель – С. Сыдыкова) [15]. Комплекс иммунологического обследования включал определение цитокинов CD-3, CD-4, CD-8, CD-20, IL-6, IL-10 и иммуноглобулины А, М, G [15].

Всем пациентам проводилась предоперационная подготовка с целью исключения послеоперационных осложнений. Пациенты, у которых имелись сопутствующие заболевания, были консультированы узкими специалистами, им было назначено соответствующее лечение. Больным за 60 мин до оперативного вмешательства выполнялась антибиотикопрофилактика препаратом Цефазолин 1,0 внутримышечно и Метронидазол 100,0 мл внутривенно [15].

Статистическая обработка проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». При этом определяли среднее значение, среднее квадратическое отклонение и среднюю ошибку с проверкой показателей на выполнение нормального закона распределения по критерию Стьюдента [15]. Статистически достоверными различия считались при уровне $p \leq 0,05$ [15].

Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая, что после герниопластики сетчатым имплантатом из полипропиленовых материалов течение раневого процесса у больных с вентральными грыжами более благоприятное, а также существует вероятность применения этих протезов при самых различных размерах грыжевых ворот, метод аллопластики стал ведущим. Однако примерно у 40% пациентов из этой исследуемой группы в динамике раневая экссудация превышала более 10 суток.

При выборе наиболее оптимального варианта предоперационной подготовки и ведения больных в послеоперационном периоде с вентральными грыжами после ранее перенесенных операций на органах брюшной полости следует брать в расчет не только размеры грыжевого кольца, но и размеры грыжевого дефекта, что не всегда учитывается.

Анализ течения раневого процесса показал следующие результаты. Раневой процесс в динамике без экссудации выявлен

у 20 % пациентов, у 57,5 % больных экссудация отмечалась до 10 суток, а у 22,5 % пациентов раневая экссудация определялась больше 10 суток. Отмечено сокращение длительности истечения раневого экссудата в 2 раза. Это связано с новым методом дренирования раны: а именно создания вакуум-дренажа и метода подшивания подочно-жировой клетчатки, также активно применяли бандаж.

При анализе зависимости клинических факторов от частоты раневого осложнения у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами отмечены достоверные прогностические критерии. К ним относятся ожирение пациентов, размер грыжи у пациентов с послеоперационными грыжами живота.

Итак, у 23 % больных с ожирением I степени развились раневые процессы. У больных с грыжами разного размера после имплантации сеток среднего и большого размера с ожирением II–IV степени отмечены раневые осложнения в 39,5 % случаев. Ожирение II–IV степени достоверно коррелировало и с частотой раневого осложнения ($p = 0,005$).

При аллопластике с применением сеток малых размеров послеоперационные осложнения не были отмечены, при имплантации среднего размера сеток осложнения отмечены у 17,5 % больных, а при имплантации большого размера сеток осложнения со стороны раны выявлены в 45,5 % наблюдений. Отмечена статистическая достоверность влияния размера сеток при имплантации размерами больше 20x20 см от частоты раневого осложнения.

Отметим, что по раневому осложнению в группу риска входят пациенты с ожирением II–IV степени с послеоперационными вентральными грыжами, у которых грыжевые ворота в диаметре больше 10 см, а опухлевидное выпячивание больше 20 см,

при этом имплантируемая сетка больше 20x20 см.

При исследовании первичного иммунного статуса было выявлено, что иммунокомпетентные клетки I типа не отличаются в исследуемых наблюдениях. Процентное соотношение лейкоцитов и моноцитов пациентов, которым проведена аутогерниопластика, составило $5,3 \pm 1,1$ и $5,4 \pm 2,6$ соответственно, а лимфоциты составили $28,4 \pm 6,2$. До аутогерниопластики иммунокомпетентные клетки II типа определялись CD3 – $47,3 \pm 13,0$, CD4 – $26,8 \pm 6,2$, CD 8 – $30,3 \pm 5,6$, CD 20 – $12,6 \pm 3,7$.

Как видно на рис. 1, в раннем послеоперационном периоде у больных, которым выполнена аутопластика, уровень лейкоцитов снижен $5,3 \pm 1,02$, в сравнении с показателем до операции $5,5 \pm 1,1$, а у больных, которым произведена аллопластика, показатель лейкоцитов практически не изменен. Также в динамике уровень моноцитов до операции и после операции не изменен у больных, перенесших аутопластику, в отличие от больных, перенёсших аллопластику, показатели моноцитов после операции были повышены и составили $7,1 \pm 2,4$.

Уровень лимфоцитов повышен у больных, перенесших аутопластику, после операции, что составило $30,4 \pm 5,9$ и что достоверно отличается от исходных показателей ($p > 0,05$).

У больных, которым выполнена аутопластика, уровень лейкоцитов снижен, $5,3 \pm 1,02$, в сравнении показателем до операции $5,5 \pm 1,1$, а у больных, которым произведена аллопластика, показатель лейкоцитов практически не изменен. Также в динамике уровень моноцитов до операции и после операции не изменен у больных, перенесших аутопластику, в отличие от больных, перенёсших аллопластику, у них показатели моноцитов после операции были повышены и составили $7,1 \pm 2,4$.

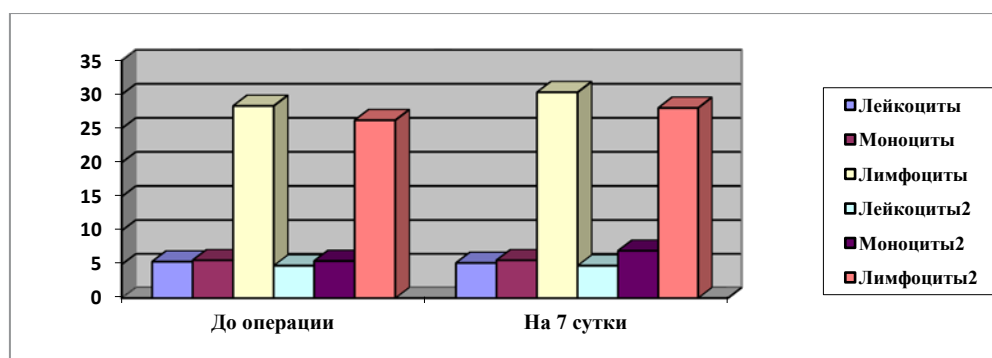


Рис. 1. Динамика показателей иммунокомпетентных клеток в обеих клинических группах в сравнении

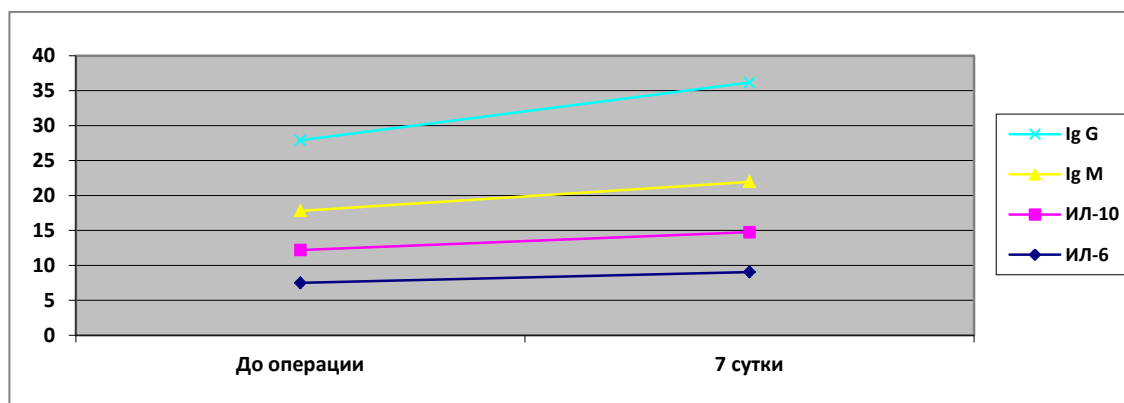


Рис. 2. Показатели цитокинов и иммуноглобулинов после аутопластики передней брюшной стенки

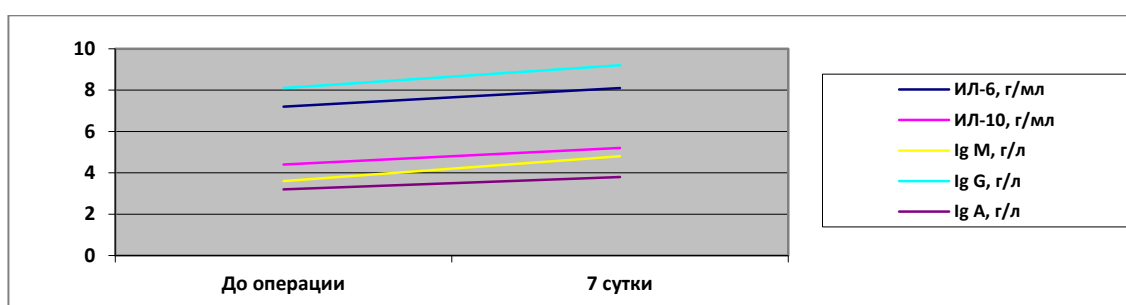


Рис. 3. Показатели цитокинов и иммуноглобулинов после аллопластики передней брюшной стенки

Уровень лимфоцитов повышен у больных, перенесших аутопластику, после операции, что составило $30,4 \pm 5,9$ и что достоверно отличается от исходных показателей ($p > 0,05$).

В сравнительном аспекте, как отражено на рис. 2, показатели субпопуляций Т лимфоцитов в группе, которым выполнена аутопластика ($CD3 - 49,06 \pm 12,7$, $CD4 - 28,4 \pm 5,8$, $CD8 - 31,9 \pm 5,7$, $CD20 - 14,06 \pm 3,5$) и показатели субпопуляций Т лимфоцитов в группе, в которой выполнена аллопластика ($CD3 - 48,7 \pm 10,9$, $CD4 - 28,4 \pm 5,8$, $CD8 - 32,08 \pm 5,8$, $CD20 - 13,1 \pm 2,7$). Данные показатели повышены в обеих группах после оперативного вмешательства, что достоверно отличается от исходного уровня ($p > 0,05$).

При исследовании показателей цитокинов и иммуноглобулинов при ауто- и аллопластике выявлены следующие изменения, которые отображены в таблице (рис. 2 и 3).

На рис. 3 отображено, что до операции показатели цитокинов и иммуноглобулинов были в пределах нормальных значений после различных способов, но на седьмые сутки после операции уровни показателей повысились. А именно у пациентов, перенесших аутопластические способы гернио-

пластики, достоверно отличаются от исходного уровня ($p > 0,05$).

У больных, перенесших аутопластические виды операций по поводу вентральных грыж, до операции уровень ИЛ-6 был $7,6 \pm 3,7$. На седьмые сутки после операции ИЛ-6 составил $9,06 \pm 3,5$, что достоверно отличается ($p > 0,05$).

Показатель IgM у больных, перенесших аутопластические способы, был выше после операции $7,3 \pm 2,7$, чем исходное состояние $5,7 \pm 2,6$ ($p > 0,05$).

Уровень IgG у пациентов, перенесших ауто- и аллопластические способы, до операции составил $10,2 \pm 5,6$ и $8,2 \pm 4,3$. А на седьмые сутки после операции – $14,3 \pm 3,6$ и $9,3 \pm 2,6$.

Пациенты, перенесшие аутопластические способы, по всем показателям выше на 2% от исходного уровня ($p > 0,05$).

IgA во всех исследуемых группах до проведения операции был определен в пределах допустимых нормальных значений и равен был $2,6 \pm 1,4$ и $3,3 \pm 1,8$. После оперативного вмешательства на седьмые сутки показатель незначительно повысился и достиг порогового уровня $2,9 \pm 3,4$ и $3,9 \pm 2,1$.

При иммунологическом исследовании показателей крови у пациентов ПОВГ вы-

явлены следующие изменения. По всем показателям идет тенденция к повышению. В I группе уровень лейкоцита повышен на $+0,3 \pm 0,02$, а во II группе показатели были в пределах нормы. Уровень моноцитов у больных, перенесших аллопластику, увеличился на $+1,5 \pm 0,2$.

При сравнении уровня лимфоцитов в обеих группах особых отличий не выявлено, и увеличение показателя составило всего лишь на $+2 \pm 0,4$ и $+2 \pm 0,82$ ($p < 0,05$).

Как вы видите, имеется увеличение концентрации Т и В лимфоцитов с рецепторами GD3, CD4, CD8, CD20 на седьмые сутки после операции у пациентов первой группы составило $+1,85 \pm 0,3$; $+1,6 \pm 0,4$; $+1,6 \pm 0,2$; $+1,5 \pm 0,3$. А у больных второй группы первоначальный уровень показателей был ниже и увеличился на $+1,2 \pm 0,1$; $+1,4 \pm 0,2$; $+1,67 \pm 0,65$; $+1,03 \pm 0,45$. Все данные показателей достоверно отличаются друг от друга ($p > 0,05$).

Уровень ИЛ6 и ИЛ 10 в послеоперационном периоде увеличился у пациентов первой группы на $+1,55 \pm 0,2$ и $+1 \pm 0,9$, во второй группе составил ИЛ 6 $+0,9 \pm 1,2$, ИЛ 10 $+0,8 \pm 1,2$. Достоверно отличаются ($p > 0,05$).

При исследовании видно, что показатели клетки гуморального типа имели тенденции к повышению, что показывает результат.

Концентрация IgG в группе перенесших аутопластику по сравнению с показателями группы аллопластики была выше ($+4,1 \pm 2,0$ г/л против $+1,1 \pm 1,7$), а в группе после ($+0,4 \pm 2,0$, $+1,6 \pm 0,1$), что достоверно отличается ($p > 0,05$).

Заключение

Таким образом, выявлено, что у пациентов ПОВГ, перенесших аутопластическую и аллопластическую герниопластику, в динамике показатели иммунологической реактивности достоверно повысились на седьмые сутки, в сравнении с исходными показателями крови. А именно у пациентов, перенесших аутопластические способы герниопластики, в отличие от аллопластических способов операции, которым применяли полипропиленовые сетчатые протезы. Использование обычных шовных материалов при аутогерниопластике увеличивает риск развития воспалительного процесса в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Данное исследование доказало, что динамика показателей иммунологической реактивности и иммунного ответа на произведенную операцию выше у пациентов, которым применена аутогерниопластика. А при аллогерниопластике с применением полипропиленовых сетчатых протезов никак не влияют на здоровье пациента, а толь-

ко улучшают показатели качества жизни, что дает возможно широкого его использования в области современной герниологии.

Список литературы

1. Стяжкина С.Н., Абдуллина Э.Ф., Самигуллина А.И. Послеоперационные грыжи // Сборник научных трудов по материалам VIII Международной научно-практической конференции «Современные инновации: теоретический и практический взгляд» (21–22 января 2018 г.). 2018. № 1. С. 108–109.
2. Sevonijs D., Gunnarsson U., Nordin P., Nilsson E., Sandblom G. Recurrent groin hernia surgery. Br J Surg. 2011. № 98 (10). P. 1489–1494. DOI: 10.1002/bjs.7559.
3. Yang B., Zhou S., Li Y., Tan J., Chen S., Han F. A comparison of outcomes between lichtenstein and laparoscopic transabdominal preperitoneal hernioplasty for recurrent inguinal hernia. Am Surg. 2018. № 84 (11). P. 1774–1780.
4. Glauser P.M., Brosi P., Speich B. Prophylactic Intraperitoneal Onlay Mesh Following Midline Laparotomy—Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. World J. Surg. 2019. Vol. 43. No. 7. P. 1676.
5. Добровольский С.Р., Мирзабекян Ю.Р., Шестаков А.Л., Юрасов А.В. Профилактика осложнений хирургического лечения послеоперационных рецидивных ventральных грыж, методические рекомендации. М., 2007. 24 с.
6. Ермолов А.С., Упырев А.В., Ильичев В.А. О современной классификации послеоперационных грыж живота // Герниология. 2006. № 3(11). С. 16–17.
7. Мирзабекян Ю.Р., Добровольский С.Р. Прогноз и профилактика раневых осложнений после пластики передней брюшной стенки по поводу послеоперационной ventральной грыжи // Хирургия. 2008. № 1. С. 66–71.
8. Sevonijs D., Gunnarsson U., Nordin P., Nilsson E., Sandblom G. Recurrent groin hernia surgery. Br J Surg. 2011. № 98 (10). P. 1489–1494. DOI: 10.1002/bjs.7559.
9. Brooks D.C., Michael Rosen W.C. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias. UpToDate. 2019. P. 1–16.
10. Mizell J.C., Wenliang Chen, Rosen M. Principles of abdominal wall closure. UpToDate; 2019. 1–12. Henriksen N.A., Mortensen J.H., Lorentzen L., Agren M.S., Bay-Jensen A.C., Jorgensen L.N., Karsdal M.A. Abdominal wall hernias – A local manifestation of systemically impaired quality of the extracellular matrix. Surgery. 2016. № 160 (1). P. 220–227. DOI: 10.1016/j.surg.2016.02.011
11. Ермолов А.С., Коршвили В.Т., Благостнов Д.А. Послеоперационные ventральные грыжи – нерешенные вопросы хирургической тактики // Хирургия. 2018. № 10. С. 81–86.
12. Алишев О.Т. Новые подходы в профилактике послеоперационных осложнений при протезирующей герниопластике послеоперационных ventральных грыж больших размеров // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7. Прил. 2. С. 15–21.
13. Гогия Б.Ш., Аляутдинов Р.Р. Новые технологии в герниологии // Высотехнологическая медицина. 2017. Т. 4. № 3. С. 58–60.
14. Бабажанов А.С., Ахмедов Г.К., Сайдуллаев З.Я., Кахоров Ш.М. Анализ результатов герниоаллопластики ventральных грыж // World science: problems and innovations: сборник статей XXXI Международной научно-практической конференции: в 2 ч. Пенза, 2019. С. 224–227.
15. Kurmanov R., Osmonbekova N., Aitiev U. Comparative assessment of the dynamics of immunological reactivity in patients with postoperative ventral hernia. Bulletin of Science and Practice. 2021. Т. 7. № 12. С. 151–159.
16. Ниязов А.А., Бейшеналиев А.С. Современная герниология и качество жизни хирургических больных // Вестник Международного университета Кыргызстана. 2018. № 1 (34). С. 183–189.

УДК 616.149-008.341.1

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВАРИКОЗНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

¹Сопуев А.А., ²Апсаматов Р.Р., ¹Эрнисова М.Э.¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. АхунбаеваМинздрава и соцразвития КР, Бишкек, e-mail: sopuev@gmail.com;²Ошская межобластная объединенная клиническая больница Минздрава и соцразвития КР,
Ош, e-mail: riz_81@mail.ru

В статье представлены методы профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени. Пациентам со средним и большим варикозным расширением вен в качестве наиболее эффективного метода первичной профилактики варикозного кровотечения предложены две стратегии: использование неселективных бета-блокаторов (НСБАБ) и эндоскопическая варикозная перевязка (ЭВП). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что вазоактивные препараты в сочетании с эндоскопической терапией и антибиотиками являются лучшей стратегией лечения, а ЭВП является эндоскопической процедурой выбора. При неконтролируемом кровотечении рекомендуется трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (ТВПШ) со стентами, покрытыми политетрафторэтиленом (ПТФЭ). По данным анализа литературы вторичная профилактика должна начинаться на шестой день после начального эпизода кровотечения. Комбинация НСБАБ и ЭВП является рекомендуемым лечением, тогда как ТВПШ со стентами, покрытыми ПТФЭ, является предпочтительным вариантом у пациентов, которые не проходят эндоскопическое и фармакологическое лечение. Также известны другие методы остановки варикозного кровотечения, такие как тканевые адгезивы, эндоскопическое клипирование и коагуляция аргонной плазмой, эффективность и безопасность которых еще предстоит дополнительно выяснить.

Ключевые слова: варикозное расширение вен пищевода, первичная профилактика, варикозное кровотечение, вторичная профилактика, цирроз печени, эндоскопическое лигирование

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS METHODS OF PRIMARY PREVENTION OF VARICOSE BLEEDING IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

¹Sopuev A.A., ²Apsamatov R.R., ¹Ernisova M.E.¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev of the Ministry of Health
and Social Development of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: sopuev@gmail.com;²Osh Interregional United Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic,
Osh, e-mail: riz_81@mail.ru

The article presents methods for preventing bleeding from varicose veins of the esophagus in patients with liver cirrhosis. In patients with moderate to large varices, two strategies have been proposed as the most effective primary prevention of variceal bleeding: the use of non-selective beta-blockers (NSBB) and endoscopic variceal ligation (EVL). Available evidence suggests that vasoactive drugs in combination with endoscopic therapy and antibiotics are the best treatment strategy, and EVL is the endoscopic procedure of choice. For uncontrolled bleeding, a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) with polytetrafluoroethylene (PTFE) coated stents is recommended. According to the analysis of the literature, secondary prevention should begin on the sixth day after the initial episode of bleeding. The combination of NSBB and EVL is the recommended treatment, while TIPS with PTFE-coated stents is the preferred option in patients who are not undergoing endoscopic and pharmacological treatment. Other methods of stopping variceal bleeding are also known, such as tissue adhesives, endoscopic clipping and coagulation with argon plasma, the effectiveness and safety of which have yet to be further elucidated.

Keywords: esophageal varices, primary prevention, variceal bleeding, secondary prevention, liver cirrhosis, endoscopic ligation

У пациентов с циррозом печени (ЦП) варикозное расширение вен пищевода является портосистемным коллатеральным венозным каналом, возникшим вследствие портальной гипертензии. Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка является частым клиническим проявлением цирроза печени. При декомпенсированном ЦП частота встречаемости ВРВ в верхних отделах желудочно-кишечного тракта достигает 60 %, а при компенсированных формах цирроза составляет от 30 до 40 % [1].

При ЦП вирусной этиологии в 30 % случаев происходит формирование ВРВ в течение 2 лет, а при алкогольном циррозе – уже спустя 10 лет в половине случаев. У 90 % больных с ЦП через 10 лет развивается ВРВ пищеводно-желудочного перехода.

Варикозное кровотечение является опасным для жизни осложнением портальной гипертензии. Одним из часто встречающихся патологических синдромов, сопровождающих ЦП, является портальная гипертензия (ПГ). ПГ представляет собой увеличение

градиента давления в воротной вене (разность давления в воротной и нижней полой вене) [2, 3]. При ПГ образуются портосистемные коллатерали, через которые часть кровотока отводится из воротной вены в системный кровоток в обход печени. В норме градиент давления в воротной вене составляет 1–5 мм рт. ст. Клинически ПГ устанавливаются при наличии следующих клинических проявлений: расширение диаметра воротной и селезеночной вен по данным УЗИ, асцит, ВРВ пищевода, желудка и прямой кишки или при превышении градиента портального давления (более 10 мм рт. ст.). Градиент портального давления в интервале 5–9 мм рт. ст. следует отнести к доклинической стадии ПГ. Однако в последние годы показатели летальности при данной патологии снизились вследствие прогресса в ведении пациентов с ВРВ пищевода и острым варикозным кровотечением [4]. Кроме того, достижения в области эндоскопических методов профилактики и лечения также внесли значительный вклад в улучшение показателей выживаемости.

За последние 40 лет были внедрены новые методы лечения кровотечений из ВРВ (хирургические, фармакологические, эндоскопические и радиологические). Большое количество рандомизированных контролируемых исследований высокого качества изучали эффективность этих новых методов лечения. Было показано, что многие методы лечения активного варикозного кровотечения останавливают кровотечение или предотвращают повторное кровотечение, но лишь немногие из них демонстрируют улучшение выживаемости.

Нами изучены рандомизированные клинические и проспективные исследования по профилактике первичного варикозного кровотечения из ВРВ пищевода. Термин первичная профилактика относится к профилактике самых первых варикозных кровотечений у пациентов с циррозом печени. Согласно консенсусу Baveno V существует две основные стратегии первичной профилактики острых варикозных кровотечений при средних или больших варикозах [5]. К ним относятся введение неселективных бета-адреноблокаторов (НСБАБ) или повторные сеансы эндоскопической варикозной перевязки (ЭВП) до варикозной эрадикации. Действие НСБАБ заключается в снижении градиента венозного давления печени (ГВДП) до <12 мм рт. ст. или на $\geq 20\%$ от исходного уровня через один-три месяца после начала лечения. Через 20 мин после введения пропранолола происходит острая гемодинамическая реакция на бета-адреноблокаторы, что является полезным для про-

гнозирования долгосрочного риска первого кровотечения (снижение ГВДП на $\geq 10\%$ от исходных значений) [6, 7]. В исследовании Bureau et al. [8], которое заключалось в изучении ГВДП у 34 пациентов с цирротическими заболеваниями до и после лечения НСБАБ (20 пациентов в виде первичной профилактики и у 14 пациентов в виде вторичной профилактики), у пациентов, которые получали мононитрат изосорбида-5, не происходило снижение значения ГВДП до <12 мм рт. ст. или на $\geq 20\%$ от исходного уровня. Среди 20 пациентов (59%) с гемодинамическим ответом варикозное кровотечение наблюдалось у 10%, по сравнению с 64% у 14 пациентов, не ответивших на НСБАБ. Эффект от эндоскопической терапии достигается за счет облитерации варикозно расширенных вен, так как за счет их местного влияния происходит снижение напряжения их стенок. Но данный метод лечения не уменьшает портальный венозный приток и сопротивление.

Склеротерапия

Эндоскопическая инъекционная склеротерапия относится к первичной профилактике варикозных кровотечений при циррозе печени [9]. Этот метод является инвазивным, дорогостоящим и связан с потенциально опасными для жизни осложнениями. В связи с этим от склеротерапии стали отказываться как от менее эффективного варианта лечения варикозного расширения вен пищевода [10, 11].

Хотя рандомизированные исследования склеротерапии по сравнению с лигированием показали, что лигирование более эффективно ((OR) 0.51; 95% CI 0.34 до 0.79) в контроле кровотечения, статистической разницы в выживаемости нет. Поскольку установка бандажного устройства требует экстубации после диагностической эндоскопии, а затем повторной интубации, это, вероятно, увеличивает риск проведения эндоскопии, но формально это не оценивалось. Выбор техники следует оставить за опытом оператора и конкретными обстоятельствами, обнаруженными во время диагностической эндоскопии. Кумулятивный метаанализ испытаний склеротерапии по сравнению с вазоактивными препаратами ясно показывает устойчивый во времени эффект превосходства склеротерапии в контроле кровотечения (OR 1.384; 95% CI 0.977 до 1.962), а также аналогичную картину госпитальной или 42-дневной летальности (OR 1.354; 1.032 to 1.777), но эффект слабый. Недавний метаанализ, который исключил одно рандомизированное исследование и включил другое, для которого было трудно получить правильные цифры

(а также не ограничивал оценку эффективности семью днями, а шестью неделями), показал, что препараты эквивалентны. Однако эта интерпретация вызывает сомнения, поскольку оценка должна проводиться только в период экстренной ситуации. Кроме того, доказательства эффективности препаратов сами по себе очень слабые, за исключением терлипессина. Наконец, испытания склеротерапии по сравнению со стандартной терапией показали превосходство склеротерапии. На сегодняшний день лучшими доказательствами эффективности лечения острого кровотечения из варикозно расширенных вен являются препараты в сочетании с эндоскопическим лечением. Рандомизированные испытания показали наибольший эффект на остановку кровотечения (для начального пятидневного контроля), но, как ни странно, не повлияли на смертность. Этот кажущийся парадокс можно объяснить большой вариабельностью показателей эффективности склеротерапии, используемой отдельно в этой группе исследований, что затрудняет интерпретацию метаанализа [9].

ЭВП vs отсутствие лечения

Метаанализ восьми рандомизированных клинических исследований (РКИ) [12], сравнивающих ЭВП с отсутствием лечения (ОЛ), показал, что ЭВП снижает как риск первого портального гипертензивного кровотечения ($OR = 0,3$, 95% CI: 0,17–0,53), так и летальность ($OR = 0,42$, 95% CI: 0,3–0,6) (таблица) без статистической гетерогенности для кровотечения или летальности. В проспективном когортном исследовании пациенты с противопоказаниями, непереносимостью или отсутствием ответа на бета-блокаторы, получавшие лечение ЭВП, достигли профилактики от повторного варикозного кровотечения, сравнимой с таковой у пациентов с хорошим ответом на бета-блокаторы.

ЭВП vs НСБАБ

Один из последних метаанализов включал 19 РКИ с 1504 пациентами, из которых 731 пациент входил в группу ЭВП, а 773 пациента входили в группу бета-блокаторов. В этом исследовании пропранолол использовался в 17 исследованиях, в то время как надолол и карведилол использовались

в одном исследовании [13]. В общей сложности 176/731 случай (24,1%), рандомизированных в группу ЭВП и 177/773 случая (22,9%), рандомизированных в группу НСБАБ, закончились летальным исходом. Метаанализ модели случайных эффектов не показал различий в летальности между исследуемыми группами (таблица). ЭВЛ оказывается эффективным при верхних желудочно-кишечных кровотечениях ($OR = 0,68$, 95% CI: 0,52–0,90) и снижает частоту варикозных кровотечений по сравнению с НСБАБ (соответственно 13,0% и 19,0% пациентов) (таблица). Следует отметить, что эффект ЭВП при кровотечениях не был подтвержден в исследованиях с адекватной рандомизацией или в более детальных научных исследованиях. Различий в летальности, связанной с кровотечением (5,1% против 6,3%, $OR = 0,85$, 95% CI: 0,53–1,39), между двумя методами не наблюдалось, но оба метода сопровождалась нежелательными явлениями. Карведилол при первичной профилактике ($n = 77$) оказался более эффективным по сравнению с ЭВП ($n = 75$), за счет снижения частоты первичных варикозных кровотечений (10% по отношению к 23%, 95% CI: 0,19–0,96) [14]. Показатели общей летальности и летальности между этими двумя методами лечения существенно не различались (35% по отношению к 37% и 3% по отношению к 1% соответственно). У шести пациентов в группе ЭВП было обнаружено кровотечение, связанное с язвой.

ЭВП + НСБАБ vs НСБАБ

Для первичной профилактики варикозного кровотечения комбинация с ЭВП и бета-адреноблокаторами не рекомендуется. В РКИ Gheorghe et al [11] включавшего в себя 72 пациента с варикозным расширением вен пищевода высокого риска, рекомендованных для трансплантации печени, для проведения комбинированного лечения ЭВП с пропранололом или монотерапии пропранололом у 6% пациентов в комбинированной группе и 31% в группе монотерапии отмечался эпизод кровотечения во время наблюдения (в среднем 18 мес.). При комбинированной терапии актуарная вероятность выживания без кровотечения составила 96%, а при монотерапии 69%.

Первичная профилактика варикозных кровотечений у больных циррозом печени [9]

Сопоставляющиеся методы	Количество исследований	Количество пациентов	Кровотечение OR (95% CI)	Летальность OR (95% CI)
ЭВЛ и ОЛ	8	738	0,3 (0,17–0,53)	0,42 (0,3–0,6)
НСБАБ и ЭВЛ	19	1504	0,66 (0,45–0,96)	1,09 (0,92–1,30)

В другом рандомизированном исследовании у пациентов с циррозом печени и высоким риском развития ВРВ пищевода, применили ЭВП с надололом ($n = 70$) или монотерапию надололом ($n = 70$) [15]. Результаты этого исследования не имели статистической разницы в 26-месячном периоде наблюдения между соответствующими группами для верхних желудочно-кишечных кровотечений (26% против 18% соответственно). У 14% ($n = 10$) и 13% ($n = 9$) пациентов наблюдалось варикозное кровотечение. Показатели летальности были одинаковыми в обеих группах ($n = 16$ в каждой группе). В группе с комбинированным методом лечения нежелательные явления встречались чаще (68%) по сравнению с группой монотерапии (40%). Два эпизода варикозного кровотечения были отнесены к лигированию.

Сравнение ЭВП + пропранолол ($n = 72$) с монотерапией ЭВП ($n = 72$) проводилось в одном РКИ, которое включало 144 пациента (12% с нецирротической портальной гипертензией) [16]. Актуарная вероятность первого кровотечения в течение первых двадцати месяцев составила 7% в группе ЭВП + пропранолол и 11% в группе монотерапии ЭВП. Актуарная вероятность общей и связанной с кровотечением летальности была сопоставима между двумя группами.

Цирроз печени – это конечная стадия прогрессирующего фиброза печени, при которой нарушается ее структура [17]. Во всем мире ЦП входит в число ведущих причин смертности людей трудоспособного возраста (35–65 лет) и составляет от 15 до 30 случаев на 100000 населения. Таким образом, происходит ухудшение качества жизни, ранняя инвалидность и повышается смертность. Заболевание может проявляться во всех возрастных группах, но чаще после 40 лет.

Следует отметить, что ЦП встречается чаще у мужчин, чем у женщин (соотношение составляет 3:1). Прогноз при выявлении ЦП неблагоприятный, так как около 50% пациентов без осложнений умирает в течение 5 лет, от 70% до 90% умирают в течение 5 лет после возникновения асцита, 75% пациентов умирают от кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Показатели смертности от цирроза печени 49:100 000 мужчин в возрасте 65–74 лет и 7:100 000 женщин в возрасте 75–84 лет [18].

У некоторых пациентов (около 60%) ЦП протекает с клинической симптоматикой, и данные пациенты обращаются к врачам, у 20% пациентов ЦП протекает латентно и бессимптомно, и, как правило, у таких пациентов ЦП обнаруживают случайно (при осмотре, при диагностических процессах).

И есть группа пациентов (20%), у которых ЦП устанавливают посмертно.

Проведена оценка эффективности применения бета-блокаторов и лигирования для профилактики первичного (первого эпизода) варикозного кровотечения из расширенных вен пищевода II–III степени [5]. Учитывая, что оба варианта лечения имеют одинаковую эффективность, при выборе метода лечения должны учитываться такие важные моменты, как побочные эффекты или осложнения и стоимость выбранного метода. Существуют вопросы безопасности, касающиеся ЭВП при первичной профилактике варикозного кровотечения. В одном из исследований применение ЭВП сравнивалось с группой пациентов, где не применялись бета-блокаторы вследствие их непереносимости или наличия противопоказаний у пациентов с циррозом печени [9]. Это исследование было прекращено преждевременно из-за повышенного процента кровотечений, считавшихся ятрогенными, в группе ЭВП.

В другом проспективном когортном исследовании пациенты с противопоказаниями, непереносимостью или отсутствием ответа на бета-блокаторы и получавшие ЭВП, достигли защиты от варикозного кровотечения, сопоставимой с защитой от хороших бета-блокаторов [19]. Однако Reiberger и соавт. [20] в своем исследовании продемонстрировали, что эффективность ЭВП ограничена у пациентов с отсутствующим гемодинамическим ответом на бета-блокаторы (пропранолол или карведилол). Это было дополнительно подтверждено de Souza с соавт. [21], которые показали, что пациенты с первичным острым варикозным кровотечением во время лечения бета-блокаторами имели повышенный риск дальнейшего кровотечения и летального исхода, несмотря на добавление ЭВП. Хотя данные о риске развития дисфункции кровообращения, вызванной лапароцентезом, у цирротических пациентов с рефрактерным асцитом после использования бета-блокаторов существуют, для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования [22]. Полученные результаты исследований показывают, что бета-блокаторы эффективны при первичной профилактике варикозного кровотечения. Таким образом, бета-адреноблокаторы относятся к препаратам первой линии за счет их эффективности, доступной цены, простоты введения и отсутствия побочных эффектов. Для пациентов с противопоказаниями или непереносимостью бета-адреноблокаторов, а также для пациентов с рефрактер-

ным асцитом ЭВП является приоритетным вариантом лечения [23]. Данные по эффективности ЭВП у пациентов, не реагирующих на бета-блокаторы, являются спорными и нуждаются в дальнейшей оценке и изучении. Препараты, которые снижают давление в портальной системе и улучшают дисфункцию эндотелия печени, нуждаются в дальнейшем изучении. К препаратам, уменьшающим градиент венозного давления и перфузию печени у пациентов с циррозом, относится Симвастатин, который может использоваться как отдельно, так и в сочетании с бета-блокаторами. Эффективность Симвастатина также требует дальнейшего подтверждения [24].

Список литературы

1. Шаповалов А.М., Коробка В.Л., Черкасов М.Ф. Способ хирургического лечения и профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка // Медицинский вестник Юга России. 2015. № 3. С. 112–114.
2. Кищенко Е.А., Анисимов А.Ю., Андреев А.И. Современное состояние проблемы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // Вестник современной клинической медицины. 2014. № 5. С. 89–98.
3. McPherson S., Dyson J., Austin A., Hudson M. Response to the NCEPOD report: development of a care bundle for patients admitted with decompensated cirrhosis-the first 24 h. *Frontline Gastroenterology Journal*. 2016. Vol. 7. No. 1. P. 16–23.
4. Павлов Ч.С., Маевская М.В., Кищенко Е.А., Ковтун В.В., Ивашкин В.Т. Лекарственная терапия портальной гипертензии и ее осложнений: анализ эффективности препаратов, применяемых в клинической практике, и обсуждение перспективных подходов к лечению // Клиническая медицина. 2013. № 6. С. 55–62.
5. Thabut D., Rudler M., Dib N., Carbonell N., Mathurin P., Saliba F. French Club for the Study of Portal Hypertension (CFEHP). Multicenter prospective validation of the Baveno IV and Baveno II/III criteria in cirrhosis patients with variceal bleeding. *Hepatology Journal*. 2015. Vol. 61. No. 3. P. 1024–1032.
6. Yoo J.J., Kim S.G., Kim Y.S., Lee B., Jeong S.W., Jang J.Y. Propranolol plus endoscopic ligation for variceal bleeding in patients with significant ascites: Propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore) Journal*. 2020. Vol. 99. No. 5. P. 189–213.
7. Rabiee A., Garcia-Tsao G., Tapper E.B. Nonselective Beta-Blockers in Portal Hypertension: Why, When, and How? *The Journal of Clinical Liver Disease (Hoboken)*. 2022. Vol. 19. No. 3. P. 118–123.
8. Bureau C., Péron J.M., Alric L., Morales J., Sanchez J., Barange K., Payen J.L. "A La Carte" treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology Journal*. 2002. Vol. 36. P. 1361–1366.
9. Gattini D., Cifuentes L.I., Torres-Robles R., Gana J.C. Sclerotherapy versus beta-blockers for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children and adolescents with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database System Rev*. 2020. Vol. 1. No. 1. P. 116–129.
10. Ahn S.Y., Park S.Y., Tak W.Y., Lee Y.R., Kang E.J., Park J.G., Lee W.K. Prospective validation of Baveno V definitions and criteria for failure to control bleeding in portal hypertension. *Hepatology Journal*. 2015. Vol. 61. No. 3. P. 1033–1040.
11. Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease. A randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *New England Medicine Journal*. 1991. Vol. 324. No. 25. P. 1779–1784.
12. Bultas A.C., Teshome B., Richter S.K., Schafers S., Cooke E., Call W.B. Use of Nonselective β -Blockers in Patients With End-Stage Liver Disease and Select Complications. *The Annals of pharmacotherapy*. 2020. Vol. 54. No. 6. P. 583–593.
13. Gluud L.L., Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012. Vol. 8. P. 1023–1035.
14. Tripathi D., Ferguson J.W., Kochar N., Leithead J.A., Therapondos G., McAvoy N.C., Stanley A.J. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology Journal*. 2009. Vol. 50. P. 825–833.
15. Kim B.H., Chung J.W., Lee C.S., Jang E.S., Jeong S.H., Kim N., Kim J.W. Liver volume index predicts the risk of esophageal variceal hemorrhage in cirrhotic patients on propranolol prophylaxis. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2019. Vol. 34. No. 6. P. 1233–1243.
16. Snoga J.L., Lusk K.A., Attridge R.T., Attridge R.L. Effect of Nonselective β -Blockers on Mortality in Patients With End-Stage Cirrhosis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2020. Vol. 54. No. 4. P. 322–330.
17. Mokdad A.A. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010. A systematic analysis. *BMC Med*. 2014. Vol. 12. P. 145–150.
18. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.Б., Рыбцов Д.А. Цирроз печени // Colloquium-journal. 2020. № 11 (63). С. 45–48.
19. Jairath V., Rehal S., Logan R., Kahan B., Hearnshaw S., Stanworth S., Travis S., Burroughs A. Acute variceal haemorrhage in the United Kingdom: patient characteristics, management and outcomes in a nationwide audit. *World journal of clinical cases*. 2014. Vol. 46. No. 5. P. 419–426.
20. Reiberger T., Ulbrich G., Ferlitsch A., Payer B.A., Schwabl P., Pinter M., Heinisch B.B. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013. Vol. 62. P. 1634–1641.
21. Pfisterer N., Dexheimer C., Fuchs E.M., Bucsics T., Schwabl P., Mandorfer M., Gessl I. Beta-blockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics Journal*. 2018. Vol. 47. No. 7. P. 966–979.
22. Serste T., Francoz C., Durand F., Rautou P.E., Melot C., Valla D. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *Hepatology Journal*. 2011. Vol. 55. P. 794–799.
23. de Franchis R. Endoscopy critics vs. endoscopy enthusiasts for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Hepatology Journal*. 2006. Vol. 43. P. 24–26.
24. Abalde J.G., Albillos A., Bañares R., Turnes J., González R., García-Pagán J.C., Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology Journal*. 2009. Vol. 136. P. 1651–1658.

УДК 616-001.4

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОБРАЩЕНИЙ В ЛОР ОТДЕЛЕНИЕ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ИЗ-ЗА ТРАВМ ИНОРОДНЫМИ ТЕЛАМИ

Ырысов К.Б., Исаков А.Ы., Машрапов Ш.Ж.

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

Травмы из-за инородных тел в основном возникают у маленьких детей и могут вызывать серьезные осложнения. Цель этого исследования – описать эпидемиологические и клинические характеристики травм из-за инородных тел среди детей, посещающих ЛОР отделение неотложной помощи, и сравнить частоту обращений и результаты лечения. Были включены посещения ЛОР отделения неотложной помощи, связанные с травмами из-за инородных тел, в период с января 2017 по декабрь 2021 г. Были проанализированы эпидемиологические характеристики в разных возрастных группах. В общей сложности с травмами из-за инородных тел посетили ЛОР отделение неотложной помощи 118 больных за 5 лет, и ежегодная заболеваемость травмами из-за инородных тел среди детей увеличивалась на протяжении всего периода исследования (215,1–436,5 на 100 000 населения [< 7 лет], P для тренда $< 0,001$). Наиболее распространенным анатомическим местом повреждения ИТ был нос (36,0%), за которым следовала глотка (20,0%). Наиболее распространенный возраст пациентов составлял 1 год для желудочно-кишечного тракта, 2 года для носа, 1 год для дыхательных путей и 4 года для ушных травм. Общий уровень госпитализации составил 1,8%, а уровень госпитализации в отделение интенсивной терапии составил 0,04%. Произошло четыре смертельных случая, и все они были вызваны травмами дыхательных путей. Частота перевода пациентов с травмами из-за инородных тел в другие больницы была выше в регионах, чем в городах. Частота посещений ЛОР отделения неотложной помощи, связанных с травмой из-за инородных тел, среди детей младше 7 лет была высокой и в последнее время растет. В частности, частота травм желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей была высокой, особенно в возрасте около 1 года. Необходимо принять профилактические меры для снижения травм желудочно-кишечного тракта среди детей младшего возраста.

Ключевые слова: эпидемиология, инородные тела, ЛОР отделение неотложной помощи, неотложная медицина

EPIDEMIOLOGY OF VISITS TO THE ENT EMERGENCY DEPARTMENT DUE TO FOREIGN BODIES

Yrysov K.B., Isakov A.Y., Mashrapov Sh.Zh.

*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek,
e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

Injuries due to foreign bodies mainly occur in young children and can cause serious complications. The aim of this study was to describe the epidemiological and clinical characteristics of injuries due to foreign bodies among children attending the ENT emergency department and compare the frequency of visits and treatment results. ENT visits to the emergency department related to injuries due to foreign bodies in the period from January 2017 to December 2021 were included. Epidemiological characteristics in different age groups were analyzed. A total of 118 patients with injuries due to foreign bodies visited the ENT emergency department over 5 years, and the annual incidence of injuries due to foreign bodies among children increased throughout the study period (215.1–436.5 per 100,000 population [< 7 years], P for trend < 0.001). The most common anatomical site of IT injury was the nose (36.0%), followed by the pharynx (20.0%). The most common age of patients was 1 year for the gastrointestinal tract, 2 years for the nose, 1 year for the respiratory tract and 4 years for ear injuries. The overall hospitalization rate was 1.8%, and the rate of hospitalization in the intensive care unit was 0.04%. There were four fatalities, and all of them were caused by respiratory tract injuries. The frequency of transferring patients with injuries due to foreign bodies to other hospitals was higher in regions than in cities. The frequency of ENT visits to the emergency department associated with trauma due to foreign bodies among children under 7 years old was high and has been growing recently. In particular, the frequency of injuries to the gastrointestinal tract and respiratory tract was high, especially at the age of about 1 year. It is necessary to take preventive measures to reduce injuries of the gastrointestinal tract among young children.

Keywords: epidemiology, foreign bodies, ENT emergency department, emergency medicine

Травмы из-за инородных тел возникают в основном у маленьких детей, которые очень любопытны. Хотя большинство ИТ в ушах и носу можно легко удалить, пищевые или респираторные повреждения ИТ могут привести к летальному исходу. Согласно статистике, 30 детей на 100 000 чел. ежегодно обращаются в ЛОР отделение неотложной помощи с пищевыми или респираторными травмами [1]. Если диагно-

стика или лечение травмы из-за инородных тел затягиваются, последующие серьезные осложнения, такие как пневмония или перфорация пищевода, могут привести к более длительному пребыванию в больнице [2, 3].

Для улучшения клинического ведения детей с травмами из-за инородных тел и разработки стратегий профилактики травм из-за инородных тел у детей крайне важно понимать эпидемиологические характери-

стики детей [4]. Имеется всего несколько сообщений о травмах из-за инородных тел у детей, и эти сообщения обычно связаны с одноцентровыми исследованиями [5, 6]. Кроме того, нет общенациональных сообщений о педиатрических пациентах с травмами из-за инородных тел, посещающих ЛОР отделение неотложной помощи.

Целью этого исследования было изучение эпидемиологических характеристик детей с травмами из-за инородных тел, посещающих ЛОР отделение неотложной помощи.

Материалы и методы исследования

В этом ретроспективном когортном исследовании использовались данные Национальной информационной системы Министерства по чрезвычайным ситуациям, которые были собраны за пятилетний период с января 2017 г. по декабрь 2021 г. Мы включили пациентов с травмами из-за инородных тел в возрасте до 7 лет из центров неотложной помощи. Повреждения из-за инородных тел были определены в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [7, 8]. Случаи с классификацией «ИТ в ухе (T16)», «ИТ дыхательных путей (T17)», «ИТ в пищеварительном тракте (T18)», «Вдыхание и проглатывание пищи, вызывающей обструкцию дыхательных путей (W79)» или «Вдыхание и проглатывание других предметов, вызывающих обструкцию дыхательных путей (W80)» были выбраны в качестве исследуемой популяции.

На конец декабря 2021 г. были собраны данные примерно о 5000 посещениях ЛОР отделения неотложной помощи из центров неотложной медицинской помощи, включая все региональные, специализированные и местные центры неотложной медицинской помощи [9]. Мы использовали данные только из двух центров неотложной медицинской помощи, которые регистрировали данные в течение исследуемого периода, не пропуская ни одного года.

Анализируемые переменные включали информацию о возрасте пациентов, поле, анатомическом месте травмы, регионе центра неотложной медицинской помощи, маршруте поступления в ЛОР отделение неотложной помощи, использовании скорой помощи, датах и времени поступления и выписки из стационара, локализации стационара, продолжительности госпитализации и смертности. Это исследование было сосредоточено на детях в возрасте до 7 лет. Чтобы исследовать характеристики травм из-за инородных тел в соответствии с этапами развития детей, они были разделены на следующие возрастные груп-

пы: < 1 года (младенец), от 1 до 2 лет (малыш), от 3 до 4 лет (младший дошкольник) и от 5 до 6 лет (дошкольник). Данные об анатомических локализациях повреждения из-за инородных тел были собраны из подробных диагнозов с использованием классификаций МКБ-10. Места расположения инородных тел были классифицированы как ухо, дыхательные пути и пищеварительный тракт. Дыхательные пути были дополнительно разделены на нос, глотку, гортань, трахею, бронхи и другие, а пищеварительный тракт был дополнительно разделен на рот, пищевод, желудок, тонкую кишку, толстую кишку, прямую кишку, задний проход и другие. В этом исследовании травмы из-за инородных тел в носу были отделены от ИТ в дыхательных путях, потому что вход ИТ нос отличается от входа других ИТ дыхательных путей. Для ИТ пищеварительного тракта прямая кишка и задний проход были сгруппированы вместе. Регионы расположения центров неотложной медицинской помощи были разделены на города и районы. Пути поступления в ЛОР отделение неотложной помощи были разделены на прямое посещение, перевод, направление из амбулатории, другие и неизвестные. Виды транспорта были классифицированы на машины скорой помощи и автомобили. Мы также получили данные о продолжительности госпитализации. Время посещения ЛОР отделения неотложной помощи было разделено на следующие две группы: нерабочее время и рабочее время. Диспозиция ЛОР отделения неотложной помощи была классифицирована как выписка, перевод, госпитализация в палату, госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), смерть, другое или неизвестное. Мы также получили данные о продолжительности госпитализации и о смертности.

Результаты исследования и их обсуждение

Основным результатом стало ежегодное число случаев травм из-за инородных тел среди детей, посещающих ЛОР отделение неотложной помощи. Вторичным результатом было анатомическое расположение травм ИТ в зависимости от возрастной группы и частоты поступления, перевода (в и из) и регионального распределения травм из-за инородных тел.

Статистический анализ. Данные были проанализированы с использованием STATA версии 14.2. Ежегодная частота травм из-за инородных тел была определена как число травм из-за инородных тел на 100 000 населения (лица моложе 7 лет).

Численность постоянного населения была основана на данных о численности населения за 2010 г. Критерий хи-квадрат использовался для анализа тенденции общей заболеваемости по годам. Непрерывные переменные представлены в виде медиан и межквартильных диапазонов (IQR, 25-й и 75-й процентиля). Категориальные переменные представлены в виде частот и пропорций. Для описательных переменных мы рассчитали количество наблюдений в каждой группе результатов и проверили достоверность различий между группами с помощью критерия хи-квадрат. Для почти ненормально распределенных непрерывных переменных мы использовали тест суммы рангов Уилкоксона, чтобы выявить существенные различия между группами результатов. $P < 0,05$ считался статистически значимым.

Демографические и клинические характеристики пациентов с травмами из-за инородных тел. С 2017 по 2021 г. было зарегистрировано в общей сложности 124 693 пострадавших пациента в возрасте до 7 лет из 118 центров неотложной помощи. Среди них 5406 (4,6%) пациентов были классифицированы как имеющие травмы из-за инородных тел.

Ежегодная заболеваемость травмами из-за инородных тел среди детей увеличилась с 215,1 (2017), 266,1 (2018), 349,1 (2019), 390,3 (2020) до 436,5 (2021) на 100 000 населения (возраст < 7 лет) в течение всего периода исследования (P для тренда < 0,001).

Средний возраст составил 2 года (IQR 1–4), и большинство травм из-за инородных тел, 2401 (51,4%), произошли в возрасте < 2 лет. Наиболее распространенным анатомическим расположением ИТ был нос (36,0%), за которым следовала глотка (20,0%). После лечения в ЛОР отделении неотложной помощи большинство пациентов, 97,6%, были выписаны, а 1,8% были госпитализированы, и 1 (0,04%) пациент скончался в больнице. Средняя продолжительность госпитализации составила 2 (IQR 2–4) дня.

Средний возраст госпитализированных пациентов составил 1 год (IQR 1–3), и среди них было 583 мальчика (62,9%). За исключением неуточненной травмы из-за инородных тел, травма ИТ желудка была наиболее распространенной (20,1%) травмой, за которой следовала травма ИТ пищевода (17,6%) среди пациентов, поступивших в общее отделение. Среди пациентов отделения интенсивной терапии наиболее частыми были повреждения бронхов (47,8%), за которыми следовали повреждения трахеи (17,4%).

Характеристика травм из-за инородных тел в зависимости от возрастной группы. Частота повреждения желудочно-кишечного тракта была самой высокой в возрасте от 0 до 1 года, за которой последовало быстрое снижение, а частота повреждения носовой полости была в 2–3 раза выше, чем в возрастной группе от 2 до 3 лет. Частота поражения дыхательных путей была самой высокой в возрасте от 1 до 4 лет и впоследствии снижалась. Частота травм уха была самой высокой в 4 года, а затем снизилась. Средний возраст травм из-за инородных тел был следующим: травмы уха – 3,7 года; ИТ носа – 2,7 года; пищеварительной системы – 2,2 года; и ИТ дыхательной системы – 2,9 года.

Частота госпитализации была самой высокой у пациентов в возрасте 1 года и младше, а затем снизилась. Все пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии, были моложе 2 лет. За период исследования 4 пациента с травмами из-за инородных тел умерли, и все 4 ребенка были в возрасте до 2 лет. Умершими пациентами были 1-месячный мальчик, 2-месячная девочка, 1-летний мальчик и 2-летняя девочка, и все они страдали от травм из-за инородных тел дыхательных путей.

Характеристики травм из-за инородных тел в соответствии с региональным распределением. Частота посещений ЛОР отделения неотложной помощи, госпитализации и перевода в связи с травмами из-за инородных тел в соответствии с региональным распределением оказалась таковой, что по сравнению с таковой в городах частота и количество посещений и госпитализаций ЛОР отделение неотложной помощи было ниже, но частота перевода в другие больницы была выше в регионах.

Это исследование является первым эпидемиологическим сообщением о травмах из-за инородных тел. Несмотря на сокращение педиатрической популяции, число пациентов с травмами из-за инородных тел (уха, носа, желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей), посещающих ЛОР отделение неотложной помощи, удвоилось за последние 5 лет. Большинство пациентов были выписаны из ЛОР отделения неотложной помощи, однако за 5 лет этого исследования было зарегистрировано 4 летальных исхода среди пациентов с ИТ дыхательных путей.

Частота травм из-за инородных тел была высокой в Южной Корее по сравнению с данными, представленными в некоторых странах [8–10]. Согласно данным, опубликованным Американской ассоциацией токсикологических центров в Соединенных

Штатах, в 2011 г. было зарегистрировано 110 000 травм из-за инородных тел. Ежегодные оценки травм из-за инородных тел среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в Европе составляли примерно 50 000, 10% из которых были смертельными [11]. Частота неслетельных посещений ЛОР отделения неотложной помощи, связанных с удушьем, связанных с едой, среди детей (0–14 лет) составила 20,4 чел. на 100 000 населения, а уровень госпитализации составил 10% [12, 13].

Наиболее распространенные анатомические локализации повреждений из-за инородных тел различались в зависимости от возраста. Средний возраст детей с различными травмами из-за инородных тел был следующим: травмы уха – 3,7 года; ИТ носа – 2,7 года; пищеварительной системы – 2,2 года и ИТ дыхательной системы – 2,9 года. Отчет о травмах из-за инородных тел в педиатрической больнице в Италии показал, что следующий средний возраст пациентов: травмы уха – 5,4 года; ИТ носа – 3,8 года; ИТ глотки – 5,5 лет; ИТ трахеи/бронхов/легких – 2,8 года и рот/пищевод/желудок – 2,6 года [14]. Обычно травмы желудочно-кишечного тракта возникали в самом младшем возрасте, а травмы из-за инородных тел уха возникали у детей старше 3 лет [14]. Согласно отчету Европейского обследования травм из-за инородных тел, средний возраст педиатрических пациентов с ИТ уха составил 6 ($\pm 3,2$), а распространенность была выше в группе до 5 лет [15]. По сравнению с отчетами Италии и Европы [14], наше исследование показало, что посещения ЛОР отделения неотложной помощи, связанные с травмой из-за инородных тел уха и носа, как правило, происходят в более молодом возрасте. Хотя в этом исследовании не проводился анализ материалов ИТ, в других исследованиях сообщалось, что бусины, канцелярские принадлежности, продукты питания и орехи являются общими [14, 15]. Основываясь на этих результатах, необходимо информировать родителей и опекунов о возрасте, в котором дети более склонны к травмам из-за инородных тел.

В этом исследовании наиболее распространенным местом травм из-за инородных тел был нос (36,0%), за которым следовали глотка (20,0%), пищевод (7,8%) и желудок (6,9%). Евросоюз и другие страны создали «Реестр безопасности Susy» и собирают информацию о травмах, связанных с ИТ. Анализ данных Susy Safe registry показал, что 74% травм у пациентов в возрасте до 14 лет были вызваны непродовольственными предметами (22% – жемчуг/шарики/камни, 20% – монеты и 8% – дру-

гие), а также то, что 37% ИТ обнаружены в носу, 29% – во рту/пищевод/желудке, 24% – в ушах и 4% – в трахее/бронхах/легких [6]. Пищевая травма из-за инородных тел составила 26% случаев, включая кости (32%), орехи (22%) и другие (21%). Из этих случаев 50% инородных тел попали в бронх/легкое, 19% попали в нос, 16% попали в глотку/гортань и 8% попали в рот/пищевод/желудок [7]. Как было показано в предыдущих исследованиях, большинство травм из-за инородных тел в нашем исследовании не были критическими, однако были 4 смертельных случая, и все смертельные случаи произошли у пациентов с ИТ дыхательных путей [8]. Профилактика травм у детей очень важна, и было предпринято много усилий для предотвращения травм у детей и подростков [9]. Некоторые исследования показали, что многие родители не знали о соответствующих стратегиях профилактики, особенно при асфиксии. Кроме того, исследование показало, что асфиксия у детей младшего возраста в значительной степени связана с отсутствием знаний у лиц, осуществляющих уход [12]. Поэтому социальные усилия, такие как образование воспитателя, важны для предотвращения травм из-за инородных тел. Результаты этого исследования также подчеркивают важность и необходимость профилактики детских травм из-за инородных тел. Также можно рассмотреть возможность профилактического консультирования, проводимого медицинскими работниками в некоторых развитых странах [13].

Несмотря на высокую распространенность травм, связанных с ИТ, недостаточно усилий для сбора систематических данных об ИТ и продвижения рекламы и кампаний по предотвращению травм, связанных с ИТ. Это необходимо чтобы создать систему сбора данных о высокой частоте травм из-за инородных тел, определить конкретные материалы, составляющие ИТ, и определить конкретную группу риска в соответствии с возрастом и полом. Данные собираются через центры токсикологического контроля или Национальную электронную систему наблюдения за травмами для мониторинга травм из-за инородных тел [10]. Прибор для тестирования мелких деталей (SPTF) – это устройство, которое может оценить, представляет ли размер предмета опасность для малышей. SPTF доступен в некоторых развитых странах [15]. Перед его внедрением и использованием необходимо выяснить, является ли он подходящим инструментом для предотвращения травм из-за инородных тел.

У младенцев и детей раннего возраста лечение травм желудочно-кишечного тракта или дыхательных путей часто затруднено в больницах малого и среднего размера. В некоторых регионах из-за ограниченных ресурсов может оказаться невозможным обеспечить надлежащее лечение травм из-за инородных тел. Поэтому необходимо понимать способность медицинских учреждений лечить травмы из-за инородных тел. В этом исследовании мы проанализировали заболеваемость, частоту госпитализаций и частоту передачи, связанные с травмами из-за инородных тел, в соответствии с региональным распределением. Как и ожидалось, частота перевода пациентов с травмами из-за инородных тел в другие больницы была выше в регионах, чем в городах.

Это исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, характеристики педиатрических пациентов с травмами из-за инородных тел были проанализированы только на основе предварительно зарегистрированных элементов. Таким образом, другие потенциально важные данные, такие как тип и форма ИТ, были недоступны. Во-вторых, хотя использовалась общенациональная база данных, не все отделения неотложной помощи были включены. Однако, даже если данные небольшого отделения неотложной помощи не включены, включены данные из учреждений неотложной медицинской помощи определенного размера или большего, и предполагается, что пациенты обычно посещают отделения неотложной помощи из-за характера лечения травм из-за инородных тел, для которого требуется оториноларинголог. Поэтому мы считаем, что наши данные достаточно репрезентативны для детских травм из-за инородных тел. Важные данные, касающиеся ведения пациентов, такие как эндоскопия или бронхоскопия, отсутствовали в наборе данных. Таким образом, наряду с многоинституциональными исследованиями в будущем следует проводить углубленные исследования, в которых рассматриваются все виды лечения.

Заключение

В заключение следует отметить, что частота посещений ЛОР отделения неотложной помощи, связанных с травмой из-за инородных тел, среди детей младше 7 лет была высокой и в последнее время растет.

В частности, частота травм желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы была высокой в возрасте около 1 года. Необходимо принять профилактические меры для снижения частоты травм ЛОР органов и желудочно-кишечного тракта среди детей младшего возраста.

Список литературы

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Non-fatal choking-related episodes among children. Morbidity Mortality Weekly Report. 2019. Vol. 51. P. 945–948.
2. Gregori D., Salerni L., Scarinzi C. Foreign bodies in the upper airways causing complications and requiring hospitalization in children aged 0–14 years: results from the ESFBI study. European Archive of Otorhinolaryngology. 2018. Vol. 265. P. 971–978.
3. Kehar M., Sharma M. Esophageal stricture following retained foreign body in a child. Indian Pediatrics. 2018. Vol. 52. P. 162–163.
4. Passali D., Gregori D., Lorenzoni G. Foreign body injuries in children: a review. Acta Otorhinolaryngology Italy. 2018. Vol. 35. P. 265–271.
5. Cha K., Kim S.W., Kim J.H. The characteristics and outcomes of foreign body aspiration and ingestion in pediatric patients who visit an emergency department. Journal of Korean Social Emergent Medicine. 2017. Vol. 25. P. 79–83.
6. Kim H.Y., Kong S.G., Park H.J. Foreign body aspiration in children: 30 years experience in a single institution. Pediatrics Allergy Respiration Diseases. 2019. Vol. 19. P. 383–391.
7. Denney W., Ahmad N., Dillard B. Children will eat the strangest things: a 10-year retrospective analysis of foreign body and caustic ingestions from a single academic center. Pediatrics Emergency Care. 2019. Vol. 28. P. 731–734.
8. Bronstein A.C., Spyker D.A., Cantilena L.R.Jr. 2011 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th annual report. Clinical Toxicology (Philadelphia). 2012. Vol. 50. P. 911–1164.
9. Chapin M.M., Rochette L.M., Annett J.L. Nonfatal choking on food among children 14 years or younger in the United States, 2001–2009. Pediatrics. 2019. Vol. 132. P. 275–281.
10. Pecorari G., Tavormina P., Riva G. Ear, nose and throat foreign bodies: the experience of the Pediatric Hospital of Turin. Journal of Paediatrics Child Health. 2017. Vol. 50. P. 978–984.
11. Gregori D., Morra B., Berchiolla P. Foreign bodies in the ears causing complications and requiring hospitalization in children 0–14 age: results from the ESFBI study. Austrian Larynx. 2019. Vol. 36. P. 7–14.
12. Slapak I., Passali F.M., Gulati A. Susy Safe Working Group Nonfood foreign body injuries. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2017. Vol. 76. P. 26–32.
13. Sebastian van As A.B., Yusof A.M., Millar A.J. Susy Safe Working Group Food foreign body injuries. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2019. Vol. 76. P. 20–25.
14. Higo R., Matsumoto Y., Ichimura K. Foreign bodies in the aerodigestive tract in pediatric patients. Austrian Nasus Larynx. 2018. Vol. 30. P. 397–401.
15. Eren S., Balci A.E., Dikici B. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. Annals of Tropical Paediatrics. 2019. Vol. 3. P. 23–31.

УДК 616.314-089.23

СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЕЛИЧИНЫ БОКОВОГО СЕГМЕНТА ПО ГЕРЛАХУ С РАЗМЕРАМИ ЗУБОВ В ПЕРИОДЕ СМЕННОГО ПРИКУСА

Ягупова В.Т., Дмитриенко Т.Д., Мансур Ю.П., Дмитриенко Д.С., Щербаков Л.Н.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград,

e-mail: violeta.yagupova@mail.ru

Сменный прикус, по мнению исследователей, является наиболее вариabельным из всех периодов дентального онтогенеза. Поэтому целью работы стало проведение сравнительного анализа величины бокового сегмента по Gerlach с размерами зубов в периоде сменного прикуса у детей с различными дентальными типами зубных систем. Проведено ретроспективное стратифицированное исследование на моделях зубных арок детей 7–9 лет после смены молочных резцов обеих челюстей. В первую группу входили модели, на которых суммарная составляющая медиально-дистальной ширины коронок составляла от 30 до 32 мм. Величина менее 29 мм характеризовала микродонтизм, а более 33 мм – макродонтизм зубной системы. Определяли длину бокового сегмента по H.G. Gerlach. При нормодонтизме суммарная составляющая ширины четырех резцов составляла $30,71 \pm 1,12$ мм, а длина бокового сегмента по Герлаху составляла $31,66 \pm 1,24$ мм для верхней арки и $32,02 \pm 1,31$ мм для нижней и была близка к сумме ширины коронок верхних постоянных резцов ($p > 0,05$). У людей с макродонтными вариантами зубных систем размер верхних резцов в суммарном значении составлял $33,16 \pm 1,14$ мм, при этом длина бокового сегмента по Герлаху была $34,42 \pm 1,29$ мм на верхней дуге и $33,76 \pm 1,34$ мм – на нижней. Для микродентальных систем сумма верхних резцов составляла в среднем $28,76 \pm 1,06$ мм, а боковой сегмент был равен на верхней и нижней челюсти, составляя $29,88 \pm 1,21$ мм и $29,68 \pm 1,18$ мм.

Ключевые слова: сменный прикус, молочные зубы, измерения зубов, биометрия зубных дуг

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SIZE OF THE LATERAL SEGMENT ACCORDING TO GERLACH WITH THE SIZE OF THE TEETH IN THE PERIOD OF REPLACEABLE BITE

Yagupova V.T., Dmitrienko T.D., Mansur Yu.P., Dmitrienko D.S., Scherbakov L.N.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Volgograd,

e-mail: violeta.yagupova@mail.ru

Replaceable bite, according to the researchers, is the most variable of all periods of dental ontogenesis, which served as the purpose of the work: to conduct a comparative analysis of the size of the lateral segment according to Gerlach with the size of the teeth in the period of replaceable bite in children with different dental types of dental systems. A retrospective stratified study was conducted on models of dental arches of children 7-9 years old, after changing the milk incisors of both jaws. The first group included models in which the total component of the medial-distal width of the crowns ranged from 30 mm to 32 mm. A value of less than 29 mm characterized microdontism, and more than 33 mm - macrodontism of the dental system. The length of the lateral segment was determined by H.G. Gerlach. In normodontism, the total component of the width of the 4 incisors was 30.71 ± 1.12 mm, and the length of the lateral segment according to Gerlach was 31.66 ± 1.24 mm for the upper arch and 32.02 ± 1.31 mm for the lower, and was close to the sum of the width of the crowns of the upper permanent incisors ($p > 0.05$). In people with macrodont variants of dental systems, the size of the upper incisors in the total value was 33.16 ± 1.14 mm, while the length of the lateral segment according to Gerlach was 34.42 ± 1.29 mm on the upper arch and 33.76 ± 1.34 mm on the lower arch. For microdental systems, the sum of the upper incisors averaged 28.76 ± 1.06 mm, and the lateral segment was equal on the upper and lower jaw, was 29.88 ± 1.21 mm and 29.68 ± 1.18 mm.

Keywords: replaceable bite, milk teeth, measurements of teeth, dental arch biometrics

Постоянные резцы являются первой группой замещающих зубов человека и определяют морфометрические особенности зубо-челюстных дуг сменного прикуса. Группа резцов, особенно на верхней зубной арке, отличается вариabельностью формы и размеров, определяет эстетику улыбки и используется в качестве оценки полового диморфизма и расовых особенностей индивидуумов [1]. При этом отмечена соразмерность медиальных и латеральных резцов с расчётом верхне-резцового указателя (индекса), при котором процентное

отношение ширины коронковой части латерального резца к медиальному составляет около 80 % (или, в абсолютных показателях, 0,8 к 1,0).

Исследователи предлагают характеризовать морфологию зубов в сочетании с их челюстными сегментами, включающими костную ткань альвеолярной кости, особенности распределения в сегментах компактного и губчатого вещества, структуру надкостницы и тканей пародонта [2].

На одонтометрических показателях указанной группы построено большинство ме-

тодов ортодонтической диагностики. Размеры верхних резцов являются отправной точкой хрестоматийных методов биометрической диагностики аномалий зубо-челюстных дуг в различные периоды онтогенеза. Сумма ширины коронковых частей определяет ширину дентальных арок между премолярами и первыми молярами постоянного прикуса. Разница в предложенных авторами цифровых значениях коэффициентов соответственно определяет их ограниченное применение с учетом типологических особенностей верхних зубных арок, даже при физиологической окклюзии [3]. При сравнительном анализе указанных параметров с антагонизирующей нижней челюстью показано, что её размеры коррелируют с суммарной шириной коронковых частей верхних резцов. К тому же отмечена величина глубины переднего сектора зубной арки по G. Korkhaus для обеих челюстей в зависимости от размеров передних зубов [4].

Следует отметить, что размеры передних зубов определяют межклыковое расстояние, которому в клинической ортодонтии уделяется внимание со стороны исследователей. При этом указанный размер сравнивают и сопоставляют с лицевыми анатомическими ориентирами, в частности с шириной наружного носа [5].

Для этого же периода характерно и наличие первых добавочных зубов постоянного прикуса, в частности первых постоянных моляров, которые, по мнению А.Н. Engle, являются ключом окклюзионных взаимоотношений. Размеры постоянных резцов и первых постоянных моляров переменны и, по мнению большинства исследователей, определяют дентальный тип зубной системы, а именно: макро-, микро- или нормодонтизм [6]. При этом авторы рекомендуют сравнивать размеры резцов с трансверсальным скуловым размером лица. По мнению авторов, указанная методика позволяет определить соответствие размеров зубов размерам челюстных костей и предложить современные методы исследования [7].

Тип зубной системы рекомендуют оценивать как по сумме четырех верхних резцов, так и по модулю первых постоянных моляров, рассчитанному как полусумма мезиально-дистальных и вестибулярно-язычных диаметров. В литературе представлено множество методов определения дентального типа, однако большая часть из них относится к периоду сформированного постоянного прикуса [8, 9]. Специалистами в данном случае отмечена не только переменность размеров лица у представителей обоего пола и показано, что размеры зубов

в меньшей степени определяются гендерными различиями и, как правило, зависят от диагональных и широтных (трансверсальных) размеров лицевого отдела головы.

На соразмерность размеров головы, лица, зубных дуг и групп зубов указывают исследователи при анализе графической формы зубных дуг [10].

Представлены сведения о взаимосвязи размеров зубов и типологических вариантов зубных дуг с особенностями суставных элементов [11]. Авторы отмечают, что форма и размеры суставных ямок коррелируют с особенностями наклона передних зубов в сагиттальном направлении, характеризуя протрузионный, ретрузионный и мезотрузионный варианты дентальных арок.

Боковые сегменты зубных дуг, представленные молочными молярами, сохраняют место для замещающих зубов и служат критерием диагностики аномалий и деформаций в боковых отделах. Для оценки нормальных показателей величины боковых сегментов Герлахом предложена методика его измерения и сопоставления с размерами верхних резцов, а также сравнение боковых сегментов зубной дуги, как между собой, так и с антагонистами. Однако Герлах рекомендовал измерять сегмент от медиальной поверхности постоянного клыка, что возможно в периоде прикуса постоянных зубов [12].

В периоде сменного прикуса зубные дуги представлены зубами обеих генераций, что определяет методики лечения с воздействием на ткани пародонта как молочных, так и постоянных зубов, с различной степенью формирования и резорбции их корней [13]. При этом отмечено, что биометрическая диагностика аномалий и деформаций дентальных дуг определяет не только методы лечения, но и является критерияльным показателем его эффективности.

Сменный прикус, по мнению исследователей, является наиболее переменным из всех периодов дентального онтогенеза [14]. При этом происходит не только смена зубов, но и изменяются практически все параметры зубных дуг, что нацеливает на индивидуальный подход к диагностическим и лечебно-профилактическим мероприятиям.

Проведена сравнительная оценка функционального состояния зубо-челюстной системы и представлены особенности метаболизма при аномалиях окклюзионных взаимоотношений, что также рекомендовано оценивать в клинической ортодонтии [15].

Оценка длины бокового сегмента сопоставима с размерами зубов, расположенных в данном сегменте, которые в постоянном прикусе представлены премолярами.

В то же время размеры молочных моляров отличаются от размеров замещающих их зубов, чем и обусловлена актуальность исследования и определена его цель.

Цель исследования – провести сравнительный анализ величины бокового сегмента по Герлаху с размерами зубов в периоде сменного прикуса у детей с различными дентальными типами зубных систем.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное стратифицированное исследование моделей зубных арок детей 7–9 лет, после смены молочных резцов обеих челюстей при оптимальной функциональной окклюзии и нейтральном соотношении первых постоянных моляров. На гипсовых моделях челюстей измеряли мезиально-дистальную ширину коронок зубов обеих генераций для определения длины зубной дуги и вестибулярно-язычный размер первого постоянного моляра для оценки модуля первых постоянных моляров и суммарного модуля моляров верхней и нижней челюсти.

Учитывая мнения специалистов о принадлежности зубной системы к макро-, микро- или нормодонтному типу, модели были стратифицированы по группам исследования с учетом размеров верхних резцов.

В первую группу входили модели, на которых суммарная составляющая медиально-дистальной ширины коронок составляла от 30 до 32 мм. Величина менее 29 мм характеризовала микродонтизм, а более 33 мм – макродонтный тип системы. Кроме того, определяли величину модуля постоянных моляров как среднюю полусуммарную величину длины и ширины коронок исследуемых зубов. Длину зубной дуги определяли по методу Нансе с использованием гибкой проволоки, которую устанавливали по вестибулярной поверхности зубов от дистальной точки первого моляра одной из сторон до подобного ориентира на антимере.

Определяли длину бокового сегмента по H.G. Gerlach (1966). Ввиду отсутствия постоянных клыков в качестве переднего измерительного ориентира использовали дистальную контактную точку постоянного латерального резца. С дистальной стороны ориентиром служила точка Герлаха, устанавливаемая на дистальной стороне первого постоянного моляра.

Учитывая вариабельность размеров молочных зубов и различия в сроках прорезывания премоляров и постоянных клыков, оценивали сумму ширины коронок как молочных, так и постоянных зубов, расположенных между латеральными резцами и первыми постоянными молярами с обеих

сторон челюсти и сравнивали полученный размер с длиной бокового сегмента.

При определении соответствия одонтометрических параметров антагонизирующим зубам использовали классические методы P. Tonn (1937) для передних зубов и W.A. Bolton (1962) для всей зубной дуги [12].

Статистику проводили на персональном компьютере с использованием таблиц Microsoft Excel. Рассчитывались общепринятые статистические показатели и достоверность различий между ними.

Результаты исследования и их обсуждение

В периоде сменного прикуса у детей с нормодонтным типом зубной системы сумма медиально-дистальной ширины верхних резцов составила $30,71 \pm 1,12$ мм, у антагонистов указанный параметр был $22,90 \pm 1,09$ мм. Расчетная величина Тона была $1,34 \pm 0,01$ и свидетельствовала о соразмерности антагонистов физиологической норме.

Одонтометрические показатели первых постоянных моляров также были близки к физиологическим показателям нормодонтной зубной системы и были сопоставимы с результатами других исследователей.

На верхней челюсти в данной группе мезиально-дистальные размеры коронок первых постоянных моляров составляли $10,10 \pm 0,12$ мм, вестибулярно-язычный диаметр был $11,19 \pm 0,08$ мм, а модуль верхних моляров составлял $10,64 \pm 0,09$ мм.

Мезиально-дистальные размеры коронок нижних первых постоянных моляров составляли $10,89 \pm 0,14$ мм, а вестибулярно-язычный диаметр был $10,61 \pm 0,09$ мм, а модуль нижних моляров составлял $10,75 \pm 0,11$ мм. Средний модуль четырех постоянных моляров $10,69 \pm 0,08$ мм, что может быть использовано в клинической ортодонтии для определения дентального типа зубной системы.

Суммарная составляющая мезиально-дистальных размеров молочных зубов (клыка и двух моляров каждой стороны) в среднем составила $21,34 \pm 0,53$ мм, а на нижней зубной дуге – $20,59 \pm 0,47$ мм. При этом длина бокового сегмента по Герлаху на верхней и нижней челюстях составляла $31,66 \pm 1,24$ мм и $32,02 \pm 1,31$ мм соответственно и была близка к сумме ширины коронок верхних постоянных резцов.

В сменном прикусе длина верхней нормодонтной арки составляла $93,59 \pm 1,05$ мм. Нижняя арка была длиной в $86,86 \pm 1,11$ мм. Показатель отношения указанных размеров по Болтону составлял $91,31 \pm 0,02$ % и соответствовал параметрам постоянного прикуса.

У детей с макродонтным типом зубной системы (2 группа) сумма медиально-дистальной ширины коронок четырех резцов составила на верхней челюсти $33,16 \pm 1,14$ мм. Размеры антагонизирующей группы зубов были $24,49 \pm 0,93$ мм. Показатель отношения указанных величин по Тону составил $1,35 \pm 0,01$ и, так же как и у детей 1 группы, свидетельствовал о соразмерности антагонистов физиологической норме.

Одонтометрические показатели первых постоянных моляров также были близки к физиологическим показателям макродонтной зубной системы. На верхней челюсти в данной группе мезиально-дистальные размеры коронок первых постоянных моляров составляли $10,89 \pm 0,13$ мм, а вестибулярно-язычный диаметр был $11,72 \pm 0,09$ мм.

Модульные значения верхних моляров составляли $11,31 \pm 0,11$ мм. У антагонистов мезиально-дистальные размеры коронок первых постоянных моляров составляли $11,46 \pm 0,15$ мм, вестибулярно-язычный диаметр был $11,14 \pm 0,11$ мм, а модуль нижних моляров составлял $11,3 \pm 0,13$ мм. Средний модуль четырех постоянных моляров был $11,3 \pm 0,12$ мм.

Суммарная составляющая мезиально-дистальных размеров молочных зубов (клыка и двух моляров каждой стороны) в среднем составила $23,36 \pm 0,64$ мм. Аналогичные размеры антагонизирующей группы зубов были $22,70 \pm 0,56$ мм. При этом длина верхнего бокового сегмента по Герлаху составляла $34,42 \pm 1,29$ мм, у антагонистов – $33,76 \pm 1,34$ мм.

В сменном прикусе длина верхней макродонтной арки составляла $101,66 \pm 1,17$ мм. Нижняя арка была длиной $92,81 \pm 1,19$ мм. Показатель отношения указанных размеров по Болтону составлял $91,31 \pm 0,02\%$ и соответствовал параметрам постоянного прикуса.

В 3 группе исследования размеры верхних четырех резцов были $28,76 \pm 1,06$ мм, а размеры антагонизирующего класса составили $21,28 \pm 1,02$ мм, что характерно для микродонтного варианта дуг. Показатель отношения указанных величин по Тону составил $1,35 \pm 0,01$.

Одонтометрические показатели первых постоянных моляров также были близки к физиологическим показателям микродонтной зубной системы. На верхней челюсти в данной группе мезиально-дистальные размеры коронок первых постоянных моляров составляли $9,88 \pm 0,11$ мм, а вестибулярно-язычный диаметр был $10,86 \pm 0,09$ мм, а модуль верхних моляров составлял $10,37 \pm 0,1$ мм.

Мезиально-дистальные размеры коронок нижних первых постоянных моляров составляли $10,20 \pm 0,12$ мм, а вестибулярно-

язычный диаметр был $10,36 \pm 0,11$ мм, а модуль нижних моляров составлял $10,28 \pm 0,11$ мм. Средний модуль четырех первых постоянных моляров $10,32 \pm 0,11$ мм, что определяло микродентальный тип зубной системы.

Суммарная составляющая мезиально-дистальных размеров молочных зубов (клыка и двух моляров каждой стороны) в среднем составила $19,87 \pm 0,57$ мм. Размеры антагонизирующей группы зубов составили $19,45 \pm 0,44$ мм.

Длина верхнего бокового сегмента по Герлаху составляла $29,88 \pm 1,21$ мм. На нижней арке показатель составил $29,68 \pm 1,18$ мм соответственно и был близок к сумме ширины коронок верхних постоянных резцов.

В сменном прикусе длина верхней микродонтной арки составляла $88,26 \pm 1,02$ мм. Нижняя арка была длиной в $80,58 \pm 1,01$ мм. Показатель отношения указанных размеров по Болтону составлял $91,29 \pm 0,02\%$ и соответствовал параметрам постоянного прикуса.

Таким образом, установлено, что величина бокового сегмента по Герлаху определяется одонтометрическими показателями молочных и постоянных зубов, что может быть использовано в диагностике патологии в жевательном сегменте и в прогнозировании размеров постоянных зубов. Впервые предложен метод определения дентального типа по среднему модулю четырех первых моляров обеих челюстей.

Заключение

В периоде сменного прикуса длину бокового сегмента рекомендовано измерять от дистальной контактной точки постоянного латерального резца до первого моляра (дистальная поверхность). Определена соразмерность длины бокового сегмента с суммарной составляющей резцов верхней челюсти при различных дентальных типах зубной системы.

При нормодонтизме, суммарная составляющая ширины 4 резцов составляла $30,71 \pm 1,12$ мм, а длина верхнего бокового сегмента по Герлаху была $31,66 \pm 1,24$ мм, у антагонистов – $32,02 \pm 1,31$ мм, что соответствовало сумме ширины коронок верхних постоянных резцов ($p > 0,05$).

У людей с макродонтными вариантами зубных систем, размер верхних резцов в суммарном значении составлял $33,16 \pm 1,14$ мм, при этом длина бокового сегмента по Герлаху составляла $34,42 \pm 1,29$ мм (верхний сегмент) и $33,76 \pm 1,34$ мм (нижний сегмент).

Для микродентальных вариантов зубных арок сумма ширины верхних резцов составляла в среднем $28,76 \pm 1,06$ мм, а боковой верхний сегмент был равен $29,88 \pm 1,21$ мм, величина антагонизирующей группы составила $29,68 \pm 1,18$ мм.

Список литературы

1. Краюшкин А.И., Сапин М.Р. Анатомия зубов человека. М. – Новгород, 2000. 196 с.
2. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Кочконян А.С., Арутюнян Ю.С., Кочконян Т.С., Арутюнян Ю.С. Клиническая анатомия зубов и зубочелюстных сегментов. Ставрополь: Изд-во Ставропольского государственного медицинского университета, 2015.
3. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Кочконян А.С. Морфометрический анализ формы верхних зубочелюстных дуг с физиологической окклюзией постоянных зубов // Институт стоматологии. 2015. № 1 (66). С. 75–77.
4. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Галгоева Ф.Н. Морфометрическая оценка зубочелюстных дуг при физиологической окклюзии постоянных зубов // Институт стоматологии. 2015. № 4 (69). С. 74–78.
5. Ярадайкина М.Н., Севастьянов А.В. Клыково-назальный коэффициент для определения межклыкового расстояния // Ортодонтия. 2013. № 2. С. 38.
6. Филимонова Е.В., Чижикова Т.С. К вопросу определения индивидуальных размеров постоянных зубов человека // Ортодонтия. 2009. № 2 (46). С. 20–23.
7. Lepilin A.V., Fomin I.V., Domenyuk D.A., Budaychiev G.M.-A. Diagnostic value of cephalometric parameters at graphic reproduction of tooth dental arches in primary teeth occlusion. Archiv EuroMedica. 2018. Vol. 8. No. 1. P. 37–38.
8. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г. Аналитический подход в оценке соотношений одонтометрических показателей и линейных параметров зубных дуг у людей с различными типами лица // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 1. С. 73–81.
9. Коробкеев А.А., Доменюк Д.А., Шкарин В.В. Вариабельность одонтометрических показателей в аспекте полового диморфизма // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 1–1. С. 103–107.
10. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г. Способ определения типа зубной системы. Патент на изобретение RU 2626699. 31.07.2017. Заявка № 2016122541 от 07.06.2016.
11. Коробкеев А.А., Коробкеева Я.А., Гринин В.М. Анатомо-топографические особенности височно-нижнечелюстных суставов при различных типах нижнечелюстных дуг // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 2. С. 363–367.
12. Шкарин В.В., Кочконян Т.С., Ягупова В.Т. Современные представления о форме и размерах зубочелюстных дуг человека // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021. № 4 (80). С. 12–19.
13. Арутюнова А.Г., Давыдов Б.Н. Морфологические особенности строения лицевого скелета и клинико-диагностические подходы к лечению аномалий у детей в период раннего сменного прикуса // Стоматология детского возраста и профилактика. 2019. Т. 19. № 1 (69). С. 26–38.
14. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Ведешина Э.Г. Индивидуализация размеров зубных дуг у детей в сменном прикусе. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. 163 с.
15. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Гильмиярова Ф.Н., Орфанова Ж.С. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями (Часть II) // Институт стоматологии. 2016. № 1 (70). С. 64–66.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.831-009.22-031.4

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХОРЕИ БЕРЕМЕННЫХ

Ткач В.В., Чуприна Л.А., Ткач А.В., Насурлаева Х.С.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: nasurlaeva.khatidzhe@mail.ru

Хорея беременных является одним из вариантов экстрагенитальной патологии, который проявляется экстрапирамидной симптоматикой (гиперкинезами, дискоординацией, дизартрией), сопровождается психоэмоциональной лабильностью и оказывает значительное влияние на дальнейшее течение и исход беременности. Данное состояние может привести к невынашиванию беременности, мертворождениям, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, преждевременным родам, задержке внутриутробного развития плода и фетоплацентарной недостаточности. У предрасположенных лиц встречается с частотой до 75 %. Так как в данное время хорея беременных рассматривается как синдром на фоне других патологий (коллагенозов, инфекционных заболеваний), а также на фоне приема лекарственных препаратов (дофаминомиметиков, агонистов D-2 рецепторов, нейролептиков, бензодиазепинов, препаратов лития, противосудорожных средств, эстрогенсодержащих оральных контрацептивов) и наркотических психостимуляторов, требуется проведение дифференциальной диагностики между основными заболеваниями (такими, как системная красная волчанка, нейросифилис, тиреотоксикоз) и отдельными нозологическими единицами (хорея Гентингтона, гепатолентикулярная дегенерация, или болезнь Вильсона – Коновалова) для назначения адекватной терапии и профилактики в группах риска, что может быть достигнуто с наибольшей эффективностью в случае создания мультидисциплинарной бригады, включающей в себя медицинских специалистов из различных областей: терапевта, акушера-гинеколога, эндокринолога, ревматолога, невролога, психотерапевта, кардиолога, врача УЗИ, дерматовенеролога, инфекциониста.

Ключевые слова: хорея беременных, ревматизм, СКВ, нейросифилис, COVID-19

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHOREA GRAVIDARUM

Tkach V.V., Chuprina L.A., Tkach A.V., Nasurlaeva Kh.S.

S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, e-mail: nasurlaeva.khatidzhe@mail.ru

Chorea gravidarum is one of the variants of extragenital pathology, which is manifested by extrapyramidal symptoms (hyperkineses, discoordination, dysarthria), accompanied by psychoemotional lability and has a significant impact on the further course and outcome of pregnancy. This condition can lead to miscarriage, stillbirths, premature detachment of the normally located placenta, premature birth, fetal development delay and fetoplacental insufficiency. In predisposed individuals, it occurs with a frequency of up to 75%. Since chorea gravidarum is currently considered as a syndrome against the background of other pathologies (collagenoses, infectious diseases), as well as against the background of taking medications (dopaminomimetics, D-2 receptor agonists, neuroleptics, benzodiazepines, lithium, antiepileptic drugs, estrogen-containing oral contraceptives) and narcotic stimulant drugs, differential diagnosis is required between the main diseases (such as: systemic lupus erythematosus, neurosyphilis, thyrotoxicosis) and individual nosological units (Huntington's chorea, hepatolenticular degeneration, or a Wilson's disease) for the appointment of adequate therapy and prevention in risk groups, what can be achieved with the greatest efficiency in the case of creating a multidisciplinary team that includes medical specialists from various fields: therapist, obstetrician-gynecologist, endocrinologist, rheumatologist, neurologist, psychotherapist, cardiologist, ultrasound doctor, dermatovenerologist, infectious disease specialist.

Keywords: chorea gravidarum, rheumatic fever, SLE, neurosyphilis, COVID-19

Экстрагенитальная патология в виде заболеваний нервной системы встречается в клинической практике с частотой 326 случаев на 100 000 беременностей [1]. Наличие данной группы состояний значительно отягощает течение беременности, а также влияет на способ, возможность и исходы родоразрешения [2].

Одним из клинических вариантов патологии нервной системы является хорея беременных, которая в данное время рассматривается как гиперкинетический синдром на фоне других заболеваний и встречается с частотой до 75 % случаев у женщин с на-

личием совокупности предрасполагающих факторов [1]. Наиболее частым этиологическим фактором считаются заболевания соединительной ткани (коллагенозы) [3, 4].

Исторически в первую очередь выделяют ревматическую природу хореи беременных, являющейся одним из критериев Киселя – Джонса. В данное время в качестве этиологического фактора выделяют также системную красную волчанку (СКВ) [5]. Факторами риска развития данного состояния являются наследственная предрасположенность, смена гормонального фона и перестройка иммунной системы в связи

с развитием беременности, наличие хронических очагов инфекции (хронический тонзиллит, риносинусит, фарингит; кариес).

Имеются данные о том, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 также способствует рецидиву хореи. Это связано с системной гипоксией и гиперкапнией, вызванными повреждением респираторной ткани и стенок сосудов, а также с массивным выбросом цитокинов, мобилизацией Th-лимфоцитов и макрофагов. Совокупность вышеуказанных процессов приводит к отеку головного мозга, снижению защитных свойств ГЭБ и повреждению базальных ганглиев иммунными клетками [6].

Цель исследования – провести обзор современной научной литературы, посвященной вопросам хореи беременных, выявить ее распространенность, проанализировать факторы, влияющие на появление данной патологии у беременных, обозначить критерии дифференциальной диагностики хореи беременных различной этиологии с другими вариантами гиперкинетических расстройств.

Материалы и методы исследования

Проведен обзор современной научной литературы, посвященной вопросам хореи беременных.

Результаты исследования и их обсуждение

Хорея беременных (ХБ) – ассоциированное с наличием беременности состояние, характеризующееся экстрапирамидной симптоматикой: гиперкинезы, дискоординация, дизартрия; а также сопровождающееся психоэмоциональной лабильностью [4, 7].

Может появляться на любом сроке гестации, однако в большинстве случаев симптомы появляются рано: в первом триместре беременности, из-за роста концентрации эстрогенов в крови в этот период. Заболевание в клинической практике встречается нечасто, однако требует внимания специалистов (акушеров-гинекологов и неврологов) в связи с повышенными рисками для жизни матери и плода [2–4, 7].

Предполагается несколько этиологических вариантов хореи беременных: идиопатический вариант, подразумевающий наличие наследственной предрасположенности; ассоциированные с другими заболеваниями варианты, а именно: с острой ревматической лихорадкой (в том числе в качестве рецидива перенесенной в детском возрасте хореи Сиденгама), системной красной волчанкой (хорея беременных как дебют СКВ), антифосфолипидным

синдромом, нейросифилисом, тиреотоксикозом; либо являющиеся последствием приема лекарственных средств.

Доказано, что стимулировать развитие ХБ может приём до беременности на фоне коморбидной патологии следующих групп лекарственных препаратов: нейролептиков, бензодиазепинов, препаратов лития – при наличии психических заболеваний; противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, габапентина, производных вальпроевой кислоты) – для лечения патологических состояний нервной системы.

Кроме того, приём эстрогенсодержащих оральных контрацептивов, употребление наркотических психостимуляторов (амфетамина, кокаина, метилфенидата) также способствуют возникновению симптомов ХБ [8].

Предпосылкой для развития ХБ ревматической природы является формирование во время дебюта малой хореи в детском возрасте аутоантител класса IgG к антигенам головного мозга: лизоганглиозиду, тубулину, дофаминовым рецепторам D1, D2 нейронов стриарного отдела экстрапирамидной нервной системы (полосатого тела, верхних ножек мозжечка, красного ядра). Необходимым патогенетическим звеном является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что предопределяет взаимодействие аутоантител с антигенами нервных клеток и осуществляется посредством воздействия Th17-лимфоцитов на эндотелий сосудистого звена ГЭБ [4]. Данные процессы приводят к морфологическим изменениям базальных ганглиев, которые не выявляются при применении методов нейровизуализации, однако определяются как kindling-синдром, или «хроническая дофаминергическая чувствительность» [3, 7, 8].

Впоследствии, при наступлении беременности, до 75% женщин, перенесших в детстве острую ревматическую лихорадку с проявлениями хореи Сиденгама, сталкивается с рецидивом хореи [1]. Это обусловлено резким повышением уровня эстрогенов на 3–5 месяце беременности, их воздействием на дофаминовые рецепторы на фоне существующей патологии стриарной системы и наличием повышенной проницаемости ГЭБ. Дополнительные факторы, провоцирующие повышение проницаемости ГЭБ: курение, артериальная гипертензия (возникшая до или во время беременности), эмоциональные стрессы (связанные с ростом уровня адреналина в крови и его вазодилатирующим действием на сосуды головного мозга) [5].

Хорея беременных, как правило, развивается постепенно. Предвестниками являются: диссомния, раздражительность, общая слабость, эмоциональная лабильность. Через 2–3 дня появляются жалобы на усиление непроизвольных движений (чаще односторонних – гемихорея) и на некоординированность при попытке внести ключ в дверной замок, при снятии одежды, наборе текста на смартфоне или персональном компьютере, поднесении столовых приборов ко рту во время приема пищи, попытке застегнуть пуговицы на одежде, на появление гиперкинезов в стрессовых ситуациях; также отмечается мышечная слабость [3, 4, 7, 8]. Во время сна гиперкинезы прекращаются. Проживающие с пациенткой могут отмечать у нее изменение речи, при котором сочетаются растягивания слов с форсированным их произношением, что вызывает у окружающих определенные реакции, вследствие чего беременная старается ограничить вербальные контакты; переход к гиподинамии; нарушение концентрации внимания, когнитивных функций.

В трети случаев рецидив хореи во время беременности спонтанно саморазрешается при снижении уровня эстрогенов. В остальных случаях регрессирует после родов. При последующих беременностях рецидивы встречаются у 20% женщин [1].

Однако ХБ может стать дебютом СКВ, что обусловлено циркуляцией аутоантител к NR2 субъединице NMDA рецептора нейронов базальных ганглиев и повышением проницаемости ГЭБ для осуществления их действия. Антитела к NR2 индуцируют апоптотическую гибель клеток, вызывая митохондриальный стресс, что влечет за собой нарушение систем транспорта ионов в нейронах и, как следствие, избыточное поступление ионов кальция в нервные клетки с последующей активацией протеолитических ферментов (каспаз). Вышеуказанные антитела преодолевают гематоплацентарный барьер и беспрепятственно (ввиду неспособности ГЭБ) оказывают такое же повреждающее воздействие на формирующиеся нейроны плода [7]. Наиболее уязвимым к материнским антителам к NR2 плод является со второй недели внутриутробного развития и до родов [5].

Клинически гиперкинезы при СКВ могут быть односторонними или двусторонними, в отличие от ХБ ревматической природы, для которой более характерна гемихорея. Могут рецидивировать и часто ассоциируются с другими симптомами поражения нервной системы при СКВ (инсульты и психические отклонения), а также

типичными симптомами поражения опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и других органов и систем. Симптомы хореи при СКВ обычно длятся несколько недель и в редких случаях могут длиться до 3 лет [5].

Диагностика ХБ основывается на данных анамнеза о перенесенных или имеющихся заболеваниях, которые могут быть ассоциированы с данным состоянием; на клинической картине; патогномоничными являются симптом Грассе (при попытке поднять обе ноги нога на пораженной стороне опускается), увеличение длительности разгибания голени на пораженной стороне при проверке коленных рефлексов, неспособность к удерживанию высунутого языка при закрытых глазах дольше 15 с, ощущение движения глаз при смыкании век и невозможность удержания сомкнутыми дистальных фаланг пальцев рук.

Для уточнения этиологии заболевания применяется батарея диагностических тестов, включающая данные лабораторных исследований (поиск маркеров СКВ в крови: Anti-dsDNA, ANA, Anti-Sm, антифосфолипидных антител, снижение уровня С3, С4 компонентов системы комплемента; нетрепонемные (Rw), специфические трепонемные тесты (РИФ, РИБТ) для диагностики нейросифилиса); данные инструментальных методов (ЭЭГ – выявление патологической биоэлектрической активности головного мозга, характерной для миоклонус-эпилепсии; ЭНМГ – выявление удлинения биопотенциалов скелетных мышц и асинхронность в их возникновении; МРТ – ишемические поражения базальных ганглиев, повышение интенсивности сигнала в T2 режиме от базальных ганглиев; при СКВ часто (в 35% случаев [5, 13]) на МРТ наблюдаются небольшие очаги кровоизлияния в мозг, особенно в базальные ганглии [5, 9]).

Сделать заключение о ревматической природе ХБ представляется возможным на основе анамнеза и исключения других возможных этиологических факторов. В этом случае, при наличии соответствующих анамнестических данных, необходимо проведение эхокардиографии для выявления ревматических пороков сердца (встречаются с частотой до 30% у перенесших ревматизм) и дальнейшей коррекции ведения пациентки [8, 10].

С целью исключения нейросифилиса как причины развития ХБ проводится скрининговое обследование всех беременных трижды (при постановке на учет, на 28 и 34 неделях гестации) на наличие

антител к бледной трепонеме путём применения реакции связывания комплемента (Rw), а также учитывается анамнез по данному заболеванию. В случае положительного результата проводят комплексное тестирование для исключения ложноположительного результата Rw, который имеет место при нейролюпусе. Исходя из этого, целесообразным представляется проведение специфических тестов на наличие маркёров СКВ [11].

При подозрении на тиреотоксикоз рекомендуются тесты с определением уровня ТТГ (снижается), Т3, Т4 (повышаются), УЗИ щитовидной железы (диффузное снижение эхогенности, возможно наличие узлов). В этом случае необходимо провести медикаментозную коррекцию гормонального фона тиреостатиками [12].

Если ХБ является следствием приема лекарственных средств, постановке диагноза поспособствует сбор анамнеза. В таком случае прекращение приема применяемой группы лекарственных средств либо замена на другие (под контролем) приведет к регрессии симптоматики [7].

Для дифференциации с болезнью Гентингтона (для которой характерно сочетание хорей с деменцией и развитие симптоматики в более старшем возрасте, 30–50 лет, что является отличительным признаком от ХБ, являющейся рецидивом ревматизма: появляется в более молодом возрасте, последующие рецидивы редки) выявляется семейный анамнез (с учетом наследственной природы болезни Гентингтона), проводится генетический анализ, а также нейровизуализация путем проведения МРТ головного мозга, которая позволяет выявить диффузную атрофию большого мозга [13].

Также, в плане дифференциальной диагностики, учитывая молодой возраст беременной, наличие ХБ необходимо дифференцировать с гепатолентикулярной дегенерацией (болезнью Вильсона – Коновалова), для которой типичным является гиперкинез по типу «бьющих крыльев птицы», или «флеппинг-синдром», усиливающийся при эмоциональном напряжении; гипомимичное лицо; гиперсаливация; монотонная речь. Патогномичным считается появление «медного кольца» Кайзера – Флейшера по периферии роговицы, на границе со склерой, которое определяется с использованием щелевой лампы. Важную роль играет семейный анамнез по данному заболеванию, потому как в 50% случаев гепатолентикулярная дегенерация является генетически обусловленной патологией [13].

Помимо клинической диагностики вышеуказанных признаков, обязательными являются лабораторные исследования, направленные на вычисление концентрации церулоплазмينا (белка, транспортирующего медь), свободной меди в крови, в моче, а также ряд диагностических исследований, направленных на определение уровня свободной меди, липофусцина в биоптатах печени, определение развития в них морфологических изменений.

В случае клинически и лабораторно подтвержденного диагноза гепатолентикулярной дегенерации у беременной, рекомендуется терапия D-пеницилламином, цинком (под контролем уровня меди в моче), несмотря на их токсический эффект, потому как их применение приводит к более благоприятному исходу беременности для матери и плода, чем их отсутствие. Также рациональным является назначение Триентина в связи с меньшей выраженностью токсического эффекта по сравнению с D-пеницилламином, однако и необходимый результат (снижения уровня свободной меди) достигается медленно и с меньшей эффективностью. Наиболее эффективным считается Тетратиомолибдат [13].

В качестве терапии при тяжелом течении ХБ, когда симптомы значительно ухудшают качество жизни пациентки, применяются блокаторы дофаминовых рецепторов и антагонисты дофамина. В клинической практике предпочтение отдается галоперидолу и хлорпромазину в низких дозах в связи с невыраженностью побочных явлений, однако данных препаратов следует избегать в течение первого триместра беременности [12, 13].

В случае ассоциации ХБ с системной красной волчанкой лечение проводится глюкокортикостероидами (преднизолоном, 20 мг/сут). Однако их применение во время беременности подвергается критике по причине стимуляции развития гестационного сахарного диабета [9, 12, 13].

При наличии антифосфолипидных антител, наряду с глюкокортикостероидами (преднизолон, метилпреднизолон) применяется антикоагулянтная и антиагрегантная терапия (предпочтение отдается низкомолекулярному гепарину, так как другие препараты этих групп с большой вероятностью могут вызвать кровотечения) [9, 12, 13].

При подтвержденном клинически и лабораторно диагнозе нейросифилиса беременным необходимо проведение лечения в специализированных учреждениях пенициллином G по схемам, утвержденным Министерством здравоохранения РФ [11].

В целях профилактики ХБ рекомендуется отказ от вредных привычек и избегание стрессовых ситуаций [9, 12, 13].

Заключение

Несмотря на то, что ХБ встречается нечасто, ее появление у беременных требует от специалистов клинической настороженности в связи с возможностью наличия серьезной патологии (СКВ, антифосфолипидного синдрома, нейросифилиса, тиреотоксикоза), исходя из чего, необходимым представляется назначение ряда специфических тестов для исключения каждой из нозологических единиц и проведения дифференциальной диагностики с другими формами гиперкинетических расстройств (хореей Гентингтона, гепатолентикулярной дегенерацией, а также хореей, обусловленной приемом лекарственных средств).

Отсутствие своевременного обнаружения и начала этиотропного лечения хорей беременных грозит развитием осложнений для матери и для плода и может завершиться летальным исходом для обоих. Кроме того, необходимо устранить влияние дополнительных факторов, усугубляющих течение ХБ: курения, артериальной гипертензии, эмоциональных стрессов.

Для осуществления полноценного ведения беременности и определения корректной тактики лечения необходима совместная работа (создание мультидисциплинарной бригады) специалистов: терапевта, акушера-гинеколога, эндокринолога, ревматолога, невролога, психотерапевта, кардиолога, врача УЗИ, дерматовенеролога, инфекциониста. В подавляющем большинстве случаев данная тактика приводит к благоприятному исходу беременности с отсутствием неврологических патологий со стороны плода [13].

Список литературы

1. Barghouthi T., Lemley R., Figurelle M., Bushnell Ch. Handbook of Clinical Neurology. 3rd series. 2020. Vol. 171. № 6. P. 119–141.
2. Сафина К.Р., Газизова Г.Х. Синдром системных аутоиммунных репродуктивных потерь. Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Т. 15. № 5 (89). С. 102–106.
3. Ba F., Miyasaki J.M. Handbook of Clinical Neurology. 3rd series. Amsterdam: Elsevier. 2020. Vol. 172. № 13. P. 219–239.
4. Menozzi E., Mulroy E., Akbarian-Tefaghi L., Bhatia K.P., Balint B. Movement disorders in systemic autoimmune diseases: Clinical spectrum, ancillary investigations, pathophysiological considerations. Parkinsonism & Related Disorders. 2021. Vol. 88. P. 116–128.
5. West S.G. and Hanly J.G. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 9th Ed. 2019. Vol. 36. P. 434–456.
6. Merve F.Y., Miraç Y., Ömer B., Süleyman S., Serapt. A sydenham chorea attack associated with COVID-19 infection. Brain, Behavior, & Immunity – Health. Amsterdam: Elsevier. 2021. Vol. 13. P. 100222.
7. Jankovic J., Hallett M., Okun M.S., Comella C., Fahn S., Goldman J. Principles and Practice of Movement Disorders. 3rd Ed. 2021. Vol. 23. P. 550–559.
8. Левин О.С. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении малой хорей. Центр экстрапиримидных и когнитивных расстройств. 2019. URL: <https://www.xn--80aocaipeaifmp.xn--plai/sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-diagnostike-i-lechenii-maloy-horei/#more-4749> (дата обращения: 11.05.2022).
9. Godínez-Baca L.E., Lugo-Zamudio G.E., Maya-Piña L.V. Chorea gravidarum associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: case report. Cir Cir. 2020. Vol. 88 (Suppl 1). P. 59–62.
10. Guilherme L., Steer A.C., Cunningham M. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Amsterdam: Elsevier. 2021. Vol. 2. P.19–30.
11. Timmons P., Gada R. Syphilis in pregnancy. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine. Amsterdam: Elsevier. 2020. Vol. 30. № 11. P. 356–358.
12. Weiner C.P., Mason C. Drugs for Pregnant and Lactating Women. 3rd Ed. 2019. P. 357–377.
13. García-Ramos R., Santos-García D., Alonso-Cánovas A., Álvarez-Sauco M. ...P.Mir Management of Parkinson's disease and other movement disorders in women of childbearing age: Part 2. Neurología. 2021. Vol. 36. № 2. P.159–167.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.5-078

TRICHOPHYTON VIOLACEUM**Бабкова М.И., Свершкова И.А.***КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер», Хабаровск, e-mail: kkvdv@mail.ru*

Trichophyton violaceum – антропофильный, высококонтагиозный микоз, поражающий эпидермис и дерму с вовлечением в процесс волос и ногтей. В данной статье рассмотрены вопросы диагностики и распространенности трихофитии в РФ. Поражения кожи и дериватов кожи при трихофитии чаще регистрируются в детском и пожилом возрасте, у людей, находящихся в тесном контакте в семье, школе, детских общежитиях, домах престарелых. Эпидемичность поверхностной трихофитии значительно меньше, чем микроsporии. В представленном клиническом случае рассмотрены эндемичные районы трихофитии за пределами РФ. Также сделан акцент на особенности клинической картины на фоне предшествующего неспецифического лечения. Рассмотрены иммунобиологические явления в виде аллергизации кожи. В статье представлены фотографии разрешения очагов поражения кожи при трихофитии и микидов до полного разрешения. В своей статье мы хотели отметить, что трихофития как вид дерматофитии нигде не исчезла, несмотря на статистические данные некоторых регионов. За счет миграции людей мы можем наблюдать вариативность клинических форм. Своевременная диагностика и вовремя начатое лечение способны предотвратить распространение и осложнения инфекции, а также минимизировать косметические дефекты.

Ключевые слова: микотические инфекции, *Trichophyton violaceum*, болезни мигрантов, дерматофитии

TRICHOPHYTON VIOLACEUM**Babkova M.I., Sverschkova I.A.***Regional dermatovenerologic dispensary, Khabarovsk, e-mail: kkvdv@mail.ru*

Trichophyton violaceum is an anthropophilic, highly contagious mycosis that affects the epidermis and dermis with the involvement of hair and nails. This article discusses the issues of diagnosis and prevalence of trichophytosis in the Russian Federation. Skin lesions and skin derivatives in trichophytosis are more often recorded in childhood and the elderly, who are in close contact in the family, school, children's hostels, nursing homes. The epidemic of superficial trichophytosis is much less than microsporidia. In the presented clinical case, endemic areas of trichophytosis outside the Russian Federation are considered. Also, emphasis is placed on the features of the clinical picture against the background of previous non-specific treatment. The immunobiological phenomena in the form of skin allergization are considered. The article presents photographs of the resolution of skin lesions in trichophytosis and mycids until complete resolution. In our article, we wanted to note that trichophytosis, as a type of dermatophytosis, has not disappeared anywhere, despite the statistical data of some regions. Due to the migration of people, we can observe the variability of clinical forms. Timely diagnosis and timely treatment can prevent the spread and complications of the infection, as well as minimize cosmetic defects.

Keywords: mycotic infections, *Trichophyton violaceum*, migrant diseases, dermatophytosis

Грибковые инфекции развиваются примерно у 40% населения земного шара, наиболее часто поражая кожу с ее придатками, и являются общей проблемой здравоохранения во всем мире. Распространенность кожных грибковых заболеваний достигает 20–25% населения мира, и на сегодняшний день заболеваемость микотическими инфекциями продолжает расти [1].

Заболеваемость дерматофитиями в РФ составляет 153 на 100 тыс. населения. Основную часть, 66,5%, составляют микозы стоп и кистей, на долю микроsporий приходится 26,3%, и только 0,7% составляют трихофитии. Заболеваемость трихофитией в РФ за последние 15 лет (с 2005 по 2020 г.) имеет тенденцию к снижению с 1967 случаев в год до 1658 случаев в год. В Хабаровском крае в 2020 г. случаи трихофитии не регистрировались. Однако есть регионы, где заболеваемость трихофитией выше, нежели микроsporией. На первом месте по заболеваемости с диагнозом трихофития на-

ходится республика Тыва, что составляет 88,1% от общего количества с диагнозом дерматофитии, на втором месте республика Карачаево-Черкессия – 49,3%. Во всех остальных регионах РФ диагноз микроsporии превосходит по количеству диагноз трихофитии [2].

Трихофития (от греч. *τρίχο*, *τρίχης* – волос и *φυτόν* – растение) – высококонтагиозный микоз, поражающий эпидермис и дерму (при глубокой форме – все слои кожи) с вовлечением в процесс волос и ногтей, вызывается грибами рода *Trichophyton* (антропофильные, зоофильные и геофильные виды).

Трихофитию вызывают грибы рода *Trichophyton*. Поверхностную трихофитию вызывают антропофильные грибы *Tr. violaceum* и *Tr. tonsurans* (относящиеся к *Tr. endothrix*); глубокую (инфильтративно-нагноительную) – зоофильные *Tr. mentagrophytes*, var. *granulosum*, *Tr. verrucosum* и геофильные *Tr. gypseum* [3].

Описание случая

Пациент: N. Возраст: 5 лет.

Находился в дерматовенерологическом отделении для детей КГБУЗ «ККВД» № 2 с 01.03.2022 по 18.03.2022.

Диагноз клинический: B35.4 Микоз кожи конечностей, распространенная форма (Клинически *Tr. violaceum*).

Осложнение основного диагноза: L30.2 Микиды лица.

Сопутствующий диагноз: B35.1 Онихомикоз V, IV пальцев правой кисти тотальное поражение V, IV, III левой кисти дистальное поражение.

Жалобы: на высыпания на коже кистей, плеч, стоп, зуд в местах высыпаний.

Anamnesis morbi. Высыпания на коже беспокоят с августа 2021 года. Мать пациента связывает высыпания с контактом с водой из природных водоемов, ящерицами, лягушками. До октября 2021 г. семья проживала в Таджикистане. В октябре 2021 г. семья мигрировала в РФ, в г. Хабаровск. В ноябре 2021 г. обратились к дерматовенерологу на амбулаторный прием. Установлен диагноз: Пиодермия. Назначено лечение: системная антибактериальная терапия препаратами пенициллинового ряда, наружно применяли комбинированный препарат глюкокортикостероид и антибиотик, анилиновые красители. Проводимое лечение с кратковременным положительным эффектом. После отмены системной антибактериальной терапии отмечался рецидив в течение кожного процесса. При ухудшении кожного процесса направлен на обследование и лечение в стационар.

Anamnesis vitae. Рожден от первых нормальных родов. Масса тела при рождении 3200 г. Закричал сразу. Вскармливание естественное. Прививки по календарю. Перенесенные заболевания: острые респираторные заболевания. В прошлом травм, операций, переливаний крови не было. Гепатиты отрицают. Туберкулез отрицают. Венерические заболевания отрицают. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез: не отягощен.

Бытовой анамнез. Проживает в семье: мать, отец, сестричка 6 месяцев, бабушка со стороны матери. Осмотрены дерматовенерологом ККВД, высыпаний на коже и дериватов кожи не зарегистрировано.

Состояние при поступлении. Общее состояние удовлетворительное. Периферические лимфоузлы не увеличены. Педикулеза нет. Чесотки нет. Зев физиологической окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм пра-

вильный. Живот мягкий, безболезненный, доступен пальпации. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, мочеиспускание не нарушены.

St. localis (рис. 1–7). Дермографизм розовый. Кожный процесс носит распространенный характер и занимает кожу левого плеча с переходом на локтевой сгиб, кожу тыла кистей и ладоней (симметрично), тыла правой стопы. Представлен очагами застойной эритемы розово-фиолетового цвета, с фестончатыми краями. На поверхности плотные сгруппированные узелки, пустулы, серозно-гнойные корочки, мелкопластинчатое шелушение, кожа очагов частично окрашена раствором фукорцина. Ткани в очагах умеренно инфильтрированы. На коже ладоней эритематозные очаги с обрывками рогового слоя эпидермиса. Ногтевые пластинки V, IV пальцев правой кисти поражены полностью желтого цвета, деформированы, с точечными вдавлениями на поверхности. Ногтевые пластины V, IV, III левой кисти у дистального края желтого цвета с продольной исчерченностью. На коже щёк эритематозные очаги с фестончатыми краями, эритематозным венчиком по периферии.



Рис. 1. Распространенность кожного процесса при поступлении 01.03.2022



Рис. 2. Очаг на коже левого плеча при поступлении 01.03.2022



Рис. 5. Очаг на коже левой ладони при поступлении 01.03.2022



Рис. 3. Очаг на коже тыла правой кисти, поражение ногтевых пластин при поступлении 01.03.2022



Рис. 6. Очаг на коже тыла правой стопы при поступлении 01.03.2022



Рис. 4. Очаг на коже правой ладони при поступлении 01.03.2022



Рис. 7. Микиды на коже лица при поступлении 01.03.2022

Проведенное обследование. По результатам лабораторного обследования в клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови, клиническом анализе мочи без патологии. ИФА сифилис, гепатиты В и С, а/т к ВИЧ отрицательные. Ig E от 03.03.22 126,53 МЕ/мл.

В соскобе с очагов на коже от 02.03.22 обнаружены мицелий и споры гриба.

В анализе с ногтевых пластин кистей от 02.03.22 обнаружены споры и мицелий гриба.

В соскобе с очагов на коже от 17.03.22 мицелий и споры гриба не обнаружены.

Проводимое медикаментозное лечение. Гипоаллергенная диета, таблетки хлоропирамин 0,025 по ½ т 1 раз в день утром 5 дней, раствор хлоропирамин 2% по 0,5 мл 1 раз в день в/м вечером 5 дней, таблетки хифенадин 0,025 по ½ т 2 раза в день 8 дней, раствор дексаметазон 4 мг/сут в/м № 3, таблетки тербинафин 125 мг/сут 14 дней. Наружно: крем дифлукортолон+изоконазол 2 раза в день на очаги 15 дней, на пустулы раствор фукорцина 2 раза в день 5 дней.

Состояние при выписке. Кожный процесс в стадии разрешения до пятен вторичной гиперпигментации. Свежих высыпаний нет (рис. 8–11).



Рис. 9. Динамика в разрешении кожного процесса на коже тыльной поверхности кистей при выписке 18.03.2022



Рис. 10. Динамика в разрешении кожного процесса на коже ладоней при выписке 18.03.2022



Рис. 8. Распространенность кожного процесса при выписке 18.03.2022



Рис. 11. Динамика в разрешении кожного процесса на коже тыльной поверхности правой стопы при выписке 18.03.2022

Пациент продолжал лечение амбулаторно у дерматовенеролога ККВД. Приём таблеток тербинафин 0,25 по ½ таб в сутки продолжил до 18.05.2022. Наружно: крем клотримазол 1 % 1 раз в день на кожу левого предплечья, кистей, правой стопы до 18.06.2022, раствор клотримазол 1 % на ногти кистей до 18.06.2022, шампунь цинкпиритон+кетоназол 1 раз в неделю до 18.06.2022. На фоне проведенного лечения кожный процесс разрешился полностью. На коже левого предплечья, тыла правой стопы сохраняются атрофические рубчики. Ногтевые пластины отросли (рис. 12–13).



Рис. 12. Рубцовая атрофия левого плеча, тыла правой стопы на 18.06.2022



Рис. 13. Кожа тыла кистей и ногтевые пластины 18.06.2022

Результаты исследования и их обсуждение

В зарубежной литературе увеличилось количество статей, описывающих случаи заражения трихофитией, вызванной *Tr. violaceum*, в детских коллективах, где большую часть детей составляют дети мигрантов, а также в домах престарелых [4, 5]. Появление новых патогенных штаммов *Tr. violaceum* в значительной степени можно объ-

яснить иммиграционными перемещениями из Африки и Азии, поскольку *M. audouinii* и *Tr. violaceum* являются антропофильными дерматофитами, которые остаются эндемичными в некоторых азиатских африканских странах, особенно в Кении, Малави, Эфиопии и Нигерии [6, 7].

В Хабаровском крае за последние годы также увеличен поток мигрантов из стран Средней Азии, которые являются эндемическими районами антропофильных дерматозов.

Трудности в лабораторной диагностике вызваны следующими причинами:

- самостоятельный бесконтрольный прием топических антибиотиков, что затрудняет своевременную микроскопическую диагностику дерматозов;

- отсутствие бактериального посева в рутинной практике врача-дерматовенеролога из-за длительности и дороговизны методики;

- ПЦР диагностика дерматомикозов в большинстве регионов РФ отсутствует в связи с дороговизной аппаратуры.

Поэтому в настоящее время диагноз трихофитии устанавливается на основании микроскопического исследования, клинической картины и анамнестических данных.

Заключение

Трихофития как вид дерматофитии нигде не исчезла, несмотря на статистические данные некоторых регионов РФ. За счет миграции людей мы можем наблюдать вариативность клинических форм. Своевременная диагностика и вовремя начатое лечение способны предотвратить распространение и осложнения инфекции, а также минимизировать косметические дефекты.

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

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Микозы кожи головы, туловища, кистей и стоп. Разработчик клинической рекомендации: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Ассоциация ревматологов России. 2020. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020 (дата обращения: 03.08.2022).

2. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Богданова Е.В., Голубев Н.А., Мелехина Л.Е., Огрызко Е.В., Поликарпов А.В. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021. 208 с.

3. Дубенский В.В., Дубенский Вл.В., Кубанова А.А., Рахматуллина М.Р., «Дерматовенерология» – раздел 9 «Фе-

дерального руководства по использованию лекарственных средств». Выпуск XVIII. М., 2017. С. 379–400.

4. Bongomin F., Adetona Fayemiwo S. Epidemiology of fungal diseases in Africa: A review of diagnostic drivers. *Curr Med Mycol.* 2021. No. 7 (1). P. 63–70. DOI: 10.18502/cmm.7.1.6246. PMID: 34553101; PMCID: PMC8443876.

5. Thirty-six cases of epidemic infections due to *Trichophyton violaceum* in Siena, Italy Clara Romano, Luca Feci, Michele Fimiani First published: 17 December 2013. May 2014. Vol. 57. Issue 5. P. 307–311. DOI: 10.1111/myc.12164.

6. Feußner C., Karrer S., Lampl B.M.J. An uncommon cause of tinea: *Trichophyton violaceum* in a German kindergarten – outbreak report and quantitative analysis of epidemiological data from Europe. *GMS Hyg Infect Control.* 2022 Jan 27. 17:Doc02. DOI: 10.3205/dgkh000405. PMID: 35284206; PMCID: PMC8899716.

7. Ngwogu A.C., Otokunfor T.V. Epidemiology of dermatophytoses in a rural community in Eastern Nigeria and review of literature from Africa. *Mycopathologia* 164. 2007. P. 149–158. DOI: 10.1007/s11046-007-9038-3.

СТАТЬИ

УДК 616.89-008.441.13+612.015.31

**АНАЛИЗ УРОВНЯ МАГНИЯ В КРОВИ
ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ ЭТАНОЛА****¹Кашленко А.М., ²Ефременко Е.С.**¹БОУ «Гимназия № 115», Омск;²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: bx-osma@mail.ru

Проблемы, обусловленные высоким уровнем потребления алкоголесодержащих напитков, затрагивают различные сферы жизнедеятельности человека: здоровье, работу, социальную сферу. В медицинском плане важно, что нет практически ни одной системы организма, которая бы не страдала от острого или хронического воздействия этилового алкоголя. Патогенетически формирование клинических признаков зависимости от алкоголя сопряжено с нарушениями обменных процессов. Для осуществления корректной лечебной тактики важно знать, что зачастую на первый план выходят электролитные нарушения. В связи с этим была проведена оценка содержания магния в крови при экспериментальном синдроме отмены этанола с целью установления роли данного элемента в патогенезе нарушений метаболизма при алкогольной зависимости. Для воспроизведения состояния алкогольной зависимости животным подопытной группы (группа А, n = 7) вводили интрагастрально этанол в дозировке 8 г/кг/сут. В группе интактных животных проводили введение дистиллированной воды в эквивалентном объеме (группа К, n = 8). Определение уровня магния проводили по методике, в которой используется ксилитидиловый синий (индикаторный реактив). Оптическую плотность полученной пробы фотометрировали при длине волны 546 нм. Статистическая значимость оценивалась по непараметрическому критерию Манна – Уитни (U). Содержание магния выражали с использованием медианы, нижнего и верхнего квантилей. Было установлено, что концентрация магния в сыворотке крови у животных группы А составила 0,56 (0,77; 0,45) ммоль/л и была статистически значимо (pU = 0,03) ниже данных группы К на 37,8%. Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня магния в сыворотке крови в условиях моделирования физической зависимости от этанола, что может быть обусловлено: а) нарушением абсорбции магния из пищеварительного тракта; б) изменением транспорта магния в организме; в) нарушением реабсорбции магния в почечных канальцах.

Ключевые слова: алкоголь, алкоголизм, алкогольная интоксикация, электролиты, магний, минеральный обмен, патогенез, метаболизм

**ANALYSIS OF THE LEVEL OF MAGNESIUM
IN THE BLOOD IN ETHANOL WITHDRAWAL SYNDROME****¹Kashlenko A.M., ²Efremenko E.S.**¹Gymnasium № 115, Omsk;²Omsk State Medical University Ministry of Public Health of Russian Federation,
Omsk, e-mail: bx-osma@mail.ru

The problems caused by the high level of consumption of alcoholic beverages affect various spheres of human activity: health, work, social sphere. Medically, it is important that there is practically no system of the body that would not suffer from acute or chronic exposure to ethyl alcohol. Pathogenetically, the formation of clinical signs of alcohol dependence is associated with metabolic disorders. For the implementation of correct therapeutic tactics, electrolyte disorders often come to the fore. In this regard, an assessment of the magnesium content in the blood during an experimental ethanol withdrawal syndrome was carried out in order to establish the role of this element in the pathogenesis of metabolic disorders in alcohol dependence. To reproduce the state of alcohol dependence, the animals of the experimental group (group A, n = 7) were injected intragastrically with ethanol at a dosage of 8g/kg/day. In the group of intact animals, distilled water was administered in an equivalent volume (group K, n = 8). The determination of the magnesium level was carried out according to the method in which xylydyl blue (indicator reagent) is used. The optical density of the obtained sample was photometric at a wavelength of 546nm. Statistical significance was assessed by the nonparametric Mann-Whitney criterion (U). The magnesium content was expressed using median, lower and upper quantiles. It was found that the concentration of magnesium in the blood serum of group A animals was 0.56 (0.77; 0.45) mmol/L and was statistically significantly (pU = 0.03) lower than the data of group K by 37.8%. The results obtained indicate a decrease in the level of magnesium in the blood serum under conditions of modeling physical dependence on ethanol, which may be due to: a) impaired absorption of magnesium from the digestive tract; b) changes in magnesium transport in the body; c) impaired magnesium reabsorption in the renal tubules.

Keywords: alcohol, alcoholism, alcohol intoxication, electrolytes, magnesium, mineral metabolism, pathogenesis, metabolism

Эпидемиологические данные показывают, что распространенность алкогольной зависимости в мире очень высока. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, в России алкоголизмом страдает

3,4% населения. Актуальность настоящей работы сопряжена с тем, что этиловый алкоголь представляется основным фактором снижения количества населения России. По данным Общественной палаты Россий-

ской Федерации ежегодно от воздействия избыточного количества потребляемого алкоголя преждевременно уходят из жизни около полумиллиона человек. Также представлены данные о том, что в каждом четвертом случае смерти в России имеет место прямое или косвенное влияние приема спиртных напитков. Статистические показатели с большой уверенностью позволяют говорить о злоупотреблении алкоголем как о ведущей причине снижения продолжительности жизни населения в мире.

Достоверно установлено, что метаболические нарушения облигатно сопровождают даже случаи острой алкогольной интоксикации. Хроническая алкогольная интоксикация – состояние, которое часто ассоциировано с электролитными нарушениями: гипокалиемией, гипонатриемией, гипокальциемией, гипофосфатемией.

В связи с этим оценка показателей обмена веществ при алкогольной зависимости имеет существенное значение для диагностики заболевания, а в случае выявления электролитных нарушений – и для принятия адекватных urgentных терапевтических мер.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась оценка содержания магния в крови при экспериментальном синдроме отмены этанола для установления роли магния в патогенезе алкогольной зависимости.

Материалы и методы исследования

Для воспроизведения состояния алкогольной зависимости животным подопытной группы (белые беспородные крысы-самцы массой 200 г) (группа А, $n = 7$) вводили интрагастрально 25%-ный раствор этанола в дозировке 8 г/кг/сут (половина полудетальной дозы) в течение пяти суток. Через сутки после заключительного введения алкоголя животные выводились из эксперимента путем цервикальной дислокации под эфирным наркозом. Данный способ форсированной алкоголизации, описанный А.Х. Абдрашитовым и соавт. (1983), позволяет смоделировать на животных состояние, эквивалентное физической зависимости от этанола у человека. В группе интактных животных проводили введение дистиллированной воды в аналогичном объеме в соответствии с массой животного (группа К, $n = 8$).

Определение уровня магния проводили по методике, в которой используется ксидидиловый синий (индикаторный реактив), с которым в щелочной среде связываются ионы магния. В результате происходит формирование окрашенного комплекса,

интенсивность окраски которого пропорциональна содержанию магния в пробе. Оптическую плотность полученной пробы измеряли при длине волны 546 нм.

Содержание магния выражали с использованием медианы, нижнего и верхнего квантилей. Статистическая значимость оценивалась по непараметрическому критерию Манна – Уитни (U). Уровень значимости соответствовал принятому в биологических исследованиях (0,05) [1, с. 11, 14, 17, 21].

Результаты исследования и их обсуждение

Концентрация магния в сыворотке крови у животных группы А составила 0,56 (0,77; 0,45) ммоль/л и была статистически значимо ($pU = 0,03$) ниже данных группы К на 37,8%.

Принято считать, что магний в сыворотке крови представляет собой электролит, относящийся к двухвалентным катионам. Особенности общего распределения магния в организме человека связаны с тем, что до 30% магния сосредоточено в компонентах костной ткани и до 20% в мышечных клетках.

В результате изучения электролитного состава крови установлено существование по крайней мере четырех форм присутствия магния:

- а) ионизированная форма (растворимый в воде магний, до 60% в крови);
- б) белковосвязанный магний (до 30% в крови);
- в) липид- и г) нуклеотидсвязанный магний (до 10% в крови, суммарно для двух форм).

Относительно вопроса внутри- и внеклеточного распределения магния известно, что магний – внутриклеточный катион. Это подтверждается данными о более высоком содержании магния в цельной крови по сравнению с плазмой. Также интраэритроцитарный уровень магния в три раза больше плазменного.

Гомеостаз магния в организме считается общим результатом процессов:

- 1) поступления магния с пищей;
- 2) абсорбцией в пищеварительном тракте;
- 3) его распределением между внутриклеточным и экстраклеточным пространством;
- 4) выделением из организма в составе мочи.

Рассмотрение участия магния в патогенезе развития симптомов алкогольной болезни в настоящей работе предлагается рассмотреть, во-первых, с позиций сформулированной в последние годы филогенетической теории общей патологии [2, с. 5]. Уместность данного подхода во многом об-

условлена наличием большого количества нерешенных вопросов изменения метаболизма при алкогольной патологии. Существующие воззрения вместе с принятыми социальными и экономическими мерами на федеральном уровне, безусловно, позволили снизить соответствующие статистические показатели. Однако не позволили довести до минимума или вообще искоренить существующую патологию, что, вероятно, связано с тем, что требуется комплексный подход к решению поставленной задачи с обязательным привлечением знаний фундаментальных наук о человеке, о патогенетических звеньях алкоголь-обусловленных нарушений обмена веществ.

В указанном аспекте стоит отметить, что важную часть предлагаемого подхода составляет применимость использования положений филогенетической теории общей патологии в случае, если распространенность заболевания в популяции составляет более 5%. Как было приведено выше, в России данная цифра составляет 3,4%. Однако необходимо учесть реальную ситуацию с потреблением алкоголя. Указанное значение отражает только количество пациентов с уже полностью сформированной зависимостью от алкоголя, кардинальным признаком которой является наличие клинически выраженного алкогольного абстинентного синдрома. Другие формы хронического потребления алкоголя в этом случае не подвергаются учету. В этой связи кажется очевидным, что принятие во внимание иных вариантов потребления спиртных напитков позволит существенно превысить пороговый уровень (5%) частоты заболевания, предлагаемый в качестве отправной точки для принятия решения о рассмотрении проблемы в контексте теории.

Существенное место в предлагаемой теории отводится представлениям о формировании на ступенях филогенеза и существовании в настоящее время семи биологических функций: 1) трофологии (питания), 2) гомеостаза, 3) адаптации, 4) эндоэкологии (биохимической «чистоты» межклеточной среды организма), 5) локомоции (движения), 6) продолжения вида и 7) интеллекта.

В аспекте обсуждения возможных причин выявленной гипомagneмии при эксперименте по воспроизведению токсических эффектов этанола и состояния физической зависимости от него в первую очередь необходимо упомянуть о нарушении поступления магния в организм с продуктами питания и водой, а следовательно, о нарушении биологической функции трофологии. Очевидно, что в организме человека и животных магний не синтезируется, он поступает

извне, поэтому его с уверенностью можно отнести к категории эссенциальных (незаменимых) веществ. Прежде чем говорить о непосредственном воздействии этанола на процесс поступления магния в организм, необходимо указать общемировые тенденции, приводящие к дефициту магния в клетках, но не связанные с приемом алкоголя.

Показано, что наиболее распространенными источниками магния являются продукты растительного происхождения: бобовые, зеленые овощи, зеленые съедобные части растений, орехи, миндаль, цельнозерновые культуры, цитрусовые, бананы. Зеленые части растений особенно богаты магнием, потому что он составляет структуру хлорофилла, входит в состав его порфириновой группы. Имеются данные о значении пищи животного происхождения (мясные продукты) в обеспечении организма ионами магния, благодаря наличию фосфата магния в мясной пище. Другим источником считается жесткая вода, которая, как было доказано в некоторых работах, приносит пользу здоровью человека. Например, жесткая вода может обеспечить организм до 100 мг магния в день. Более того, в районах с высоким потреблением жесткой воды она может фактически обеспечивать дневную норму магния. Исследование Madej et al. (2011) [3, с. 165–167] показало, что доля питьевой воды в потреблении магния от суточного потребления была низкой (4%) в наиболее промышленно развитых странах.

Вторым фактором формирования гипомagneмии в свете нарушений биологической функции трофологии при воздействии алкоголя на организм представляется формирование клинических признаков синдрома мальдигестии и мальабсорбции. Процессы переваривания и всасывания пищевых веществ составляют основу биологической функции трофологии (питания). В аспекте рассмотрения данной функции относительно пищевого магния следует указать на а) важность его поглощения энтероцитами; б) перенос к клеткам из пула внутрисосудистой (кровь), межклеточной жидкостей и первичной мочи. Данное обстоятельство сопряжено с тем, что обобщенные сведения о параметрах абсорбции магния позволяют говорить о том, что примерно 30% пищевого магния всасывается в тонком отделе кишечника.

Нарушение переваривания (мальдигестия) связано со структурными, алкоголь-индуцированными изменениями слизистой желудка, экзокринной части поджелудочной железы. Нарушение всасывания (мальабсорбция) обусловлено алкоголь-зависимыми изменениями функционирования энтероцитов.

Согласно сведениям литературы имеется существенный объем данных клинических и экспериментальных исследований о том, что злоупотребление алкогольсодержащими напитками представляется одной из основных причин снижения уровня магния в тканях организма человека. Последствием и выражением данного изменения считается четко выявляемая гипомagneмия во многих работах.

Так, С. Wu et al. (1996) выявлено снижение уровня ионизированного магния у пациентов, находившихся в состоянии алкогольного опьянения. Содержание общего магния в крови не имело существенных отличий от данных группы здоровых доноров. Важность полученных авторами результатов обусловлена тем, что именно в ионизированном состоянии магний считается функционально значимым при его нахождении во внеклеточных компартментах внутренней среды организма. Е. Hristova et al. (1997) показаны аналогичные изменения физиологически активной формы магния при употреблении алкоголя с высказанным уточнением о зависимости получаемых числовых данных от используемого метода определения магния.

В то же время в публикации Т. Princi et al. (1997) сообщается, что в ряде случаев сывороточный уровень магния может не отражать полной картины магниевых гомеостазов. Изучение ими интралимфоцитарного содержания указанного катиона показало отсутствие его вклада в формирование гипомagneмии при алкогольной зависимости. L. Cohen et al. (1985) при исследовании уровня магния в костной ткани было установлено снижение его содержания в условиях влияния этилового алкоголя, что может свидетельствовать о компенсаторном перераспределении магния в организме и его «выходе» из костной ткани. Аналогичная ситуация была выявлена J. Jones et al. (1969) при оценке уровня указанного катиона в мышечной ткани.

Наряду с данными результатами De Marchi et al. (1993) было установлено увеличение числовых параметров выведения магния в составе мочи, что, в совокупности с негативными изменениями поступления и абсорбции магния в пищеварительном тракте, может определять конечный результат исследования уровня магния в крови – гипомagneмию.

В работе [4, с. 273–275] также указано на определенную информационную недостаточность определения уровня магния в сыворотке крови. Однако делается акцент на присутствии магния в данном виде биологического материала в физиологически активной, ионизированной (растворимой)

форме в значительном процентном отношении (до 60 %) от общего количества магния. В связи с этим предлагается дополнительно определять уровень ионизированного магния у больных алкоголизмом для более детальной оценки магниевых статусов.

В то же время диагностическая ценность определения общего магния даже в сыворотке крови подтверждается данными об уровне смертности в течение одного года после возникновения клинически выраженного алкогольного абстинентного синдрома. Так, в публикации [5, с. 13152] показана положительная взаимосвязь низкого уровня магния с более высокими показателями смертности пациентов в 84 % случаев при первом факте развития алкогольного абстинентного синдрома и в 100 % случаев при повторном его возникновении.

Считается, что при алкогольной патологии происходит включение адаптационных и компенсаторных механизмов в отношении нарушенных метаболических процессов. Однако имеющийся предел компенсаторных возможностей может быть преодолен. В результате происходят необратимые нарушения многих видов обмена веществ с клиническим выражением дезадаптации в форме алкогольной абстиненции (D. Maguire, 2019). Поэтому можно с уверенностью полагать, что снижение как сывороточного, так и интрацеллюлярного уровня магния может приводить к следующим последствиям:

- 1) нарушение тиамин-зависимых реакций, обусловленное необходимостью участия магния: а) в абсорбции витамина В₁ в пищеварительном тракте; б) в его переводе в метаболически активную форму – тиаминдифосфат (ТДФ); в) в обеспечении нормальной активности внутриклеточных тиаминзависимых процессов [6, с. 140–142];

- 2) состояние энергодифицита в клетках, связанное с вышеуказанным угнетением работы тиамин-зависимых ферментативных комплексов (пируват- и альфа-кетоглутарат-дегидрогеназные комплексы, позволяющие обеспечить биосинтез АТФ (аденозинтрифосфата) на первом и втором этапах общего пути катаболизма основных пищевых веществ – окислительное декарбоксилирование пирувата и цикл трикарбоновых кислот соответственно;

- 3) изменение обмена глюкозы, сопряженное с участием Mg^{2+} в качестве кофактора в гексокиназной реакции активирования глюкозы с образованием ее основной формы в реакциях обмена веществ – фосфорного эфира глюкозы, глюкозо-6-фосфата [7, с. 679–746], а также активации фосфоглюкомутазы и пируваткиназы;

4) модификация биосинтеза белков из-за обеспечения активации аминокислот-РНКсинтетаз;

5) повышение активности NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов в результате нарушения поддержания их в неактивном состоянии катионами магния, результатом чего будут являться клинические симптомы со стороны нервной системы при абстинентном синдроме;

6) нарушение активации длинноцепочечных высших жирных кислот и, соответственно, последующее угнетение их митохондриального β -окисления, вносящего существенный дополнительный вклад в формирование энергодефицитного состояния во всех клетках организма.

Заключение

Таким образом, основными причинами гипомагнемии при алкогольном абстинентном синдроме являются:

1) сниженное поступление магния в организм;

2) нарушение его абсорбции в пищеварительном тракте;

3) повышенные потери данного катиона в составе мочи, что определяет первоочередное нарушение биологических функций трофологии, гомеостаза и адаптации.

Публикация подготовлена в рамках реализации проекта «Базовые школы РАН».

Список литературы

1. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Издательство РАМН, 2000. 52 с.
2. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И., Алчинова И.Б. Методы клинической биохимии в объективной оценке степени переизбытка травоядным в филогенезе homo sapiens (пациентом) плотоядной, мясной пищи // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64. № 1. С. 4–13.
3. Madej D., Kaluza J., Antonik A., Brzozowska A., Roszkowski W. Calcium, magnesium, iron and zinc in drinking water and status biomarkers of these minerals among elder people from Warsaw region. Roczn. Panstw. Zakl. Hig. 2011. Vol. 62. No. 2. P. 159–168.
4. Ordak M., Maj-Zurawska M., Matsumoto H., Bujalska-Zadrozny M., Kieres-Salomonski I., Nasierowski T., Muszynska E., Wojnar M. Ionized magnesium in plasma and erythrocytes for the assessment of low magnesium status in alcohol dependent patients. Drug Alcohol Depend. 2017. Vol. 178. P. 271–276.
5. Maguire D., Ross D., Talwar D., Forrest E., Naz Abbasi H., Leach J., Woods M., Zhu L., Dickson S., Kwok T., Waterson I., Benson G., Scally B., Young D., McMillan D. Low serum magnesium and 1-year mortality in alcohol withdrawal syndrome. Eur. J. Clin. Invest. 2019. Vol. 49. No. 9. e13152.
6. Peake R., Godber I., Maguire D. The effect of magnesium administration on erythrocyte transketolase activity in alcoholic patients treated with thiamine. Scott. Med. J. 2013. Vol. 58. No. 3. P. 139–142.
7. Pilchova I., Klacanova K., Tatarkova Z., Kaplan P., Racy P. The involvement of Mg^{2+} in regulation of cellular and mitochondrial functions. Oxid. Med. Cell Longev. 2017. Vol. 2017. P. 679–746.

УДК 616-089:616.9:616.6

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Кожомкулова К.А., Иманкулова А.С., Усупбаев А.Ч.,
Садырбеков Н.Ж., Оскон уулу А., Кабаев Б.А.

*Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: kozhomkulova@mail.ru*

Среди всех послеоперационных инфекционных осложнений инфекции области хирургического вмешательства развиваются у 40%, из них две трети связаны с областью операционной раны и одна треть – с органом или полостью. Данная проблема является причиной длительного нахождения в стационаре, а порой повторной госпитализации, что, в свою очередь, значительно увеличивает денежный расход, который отрицательно сказывается на бюджете страны. Проведен ретроспективный анализ частоты возникновения с оценкой факторов риска и особенностей развития инфекций области хирургического вмешательства у 870 пациентов урологического профиля. Частота развития инфекций области хирургического вмешательства при всех типах урологических операций составила 16,3%, при открытых операциях развиваясь в 1,73 раза чаще сравнительно с эндоскопическими вмешательствами. Частота развития инфекции области хирургического вмешательства прямо пропорциональна степени микробной контаминации, составляя 6,1; 10,1; 19,1 и 28,8% при чистых, условно-чистых, контаминированных и инфицированных ранах. Степень тяжести анестезиологического риска статистически достоверно увеличивает показатель относительного риска развития инфекции области хирургического вмешательства от 3,0 до 13,8 с возрастанием индекса ASA. Наличие дренажной системы увеличивает риск развития послеоперационных инфекционных осложнений в 3,6 раза. Проведение периоперационной антибиотикопрофилактики в 1,9 раз снижает частоту развития ИОХВ при урологических операциях. Полученные результаты указывают на важность данной проблемы и на необходимость дальнейшего изучения развития инфекции области хирургического вмешательства для улучшения показателей результатов профилактики послеоперационных инфекционных осложнений и внедрение эффективных мероприятий по оказанию качественной медицинской помощи.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, послеоперационные инфекционные осложнения, факторы риска, урология, инфекции области хирургического вмешательства, оперативный доступ

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF SURGICAL SITE INFECTION IN UROLOGICAL PATIENTS

Kozhomkulova K.A., Imankulova A.S., Usupbaev A.Ch.,
Sadyrbekov N.Zh., Oskon uulu A., Kabaev B.A.

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: kozhomkulova@mail.ru

Among all postoperative infectious complications, surgical site infections develop in 40%, of which two thirds are associated with the surgical wound area and one third with an organ or cavity. This problem is the reason for a long stay in the hospital, and sometimes repeated hospitalization, which in turn significantly increases the cash flow, which negatively affects the country's budget. A retrospective analysis of the occurrence rate with an assessment of risk factors and features of the development of surgical site infections in 870 urological patients was carried out. The incidence of infections in the area of surgical intervention in all types of urological operations was 16.3%, developing 1.73 times more often in open operations compared to endoscopic interventions. The incidence of surgical site infection is directly proportional to the degree of microbial contamination, amounting to 6.1%, 10.1%, 19.1% and 28.8% for clean, conditionally clean, contaminated and infected wounds. The severity of anesthetic risk statistically significantly increases the relative risk of developing an infection in the area of surgical intervention from 3.0 to 13.8 with an increase in the ASA index. The presence of a drainage system increases the risk of developing postoperative infectious complications by 3.6 times. Perioperative antibiotic prophylaxis reduces the incidence of SSI in urological operations by 1.9 times. The results obtained indicate the importance of this problem and the need for further study of the development of infection in the area of surgical intervention in order to improve the results of the prevention of postoperative infectious complications and the introduction of effective measures to provide quality medical care.

Keywords: healthcare-associated infections, postoperative infectious complications, risk factors, urology, surgical site infections, operative access

Инфекции, развивающиеся в послеоперационном периоде у пациентов хирургического профиля, до настоящего времени представляют серьезную проблему в клиническом, социальном и финансовом аспекте не только для самого пациента, но и для организации здравоохранения и государства

в целом [1, 2]. По всему миру в год проводится более 300 млн хирургических манипуляций, при этом в 9 млн случаев развиваются инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ). По определению, ИОХВ – любой клинически распознаваемый инфекционный процесс, поражающий

ткани и/или полости пациента, развивающиеся в течение 30 дней после хирургического вмешательства (при наличии имплантата – до 1 года) [3].

В хирургической урологии развитие послеоперационных раневых осложнений является наиболее значимой проблемой после инфекции мочевыводящих путей. Так по данным ряда авторов, в послеоперационном периоде инфекция мочевыводящих путей развивается у каждого третьего, а ИОХВ у каждого четвертого пациента [4, 5].

Развитие ИОХВ в послеоперационном периоде в среднем удлинняет сроки стационарного лечения на 16,7 койко-дней, длительность госпитализации больных увеличивается в 2–3 раза, а затраты на медикаменты в 6–8 раз [6]. В структуре причин летальности на долю ИОХВ приходится до 75% всех случаев. Развитие ИОХВ также связано с формированием и масштабным распространением нозокомиальных инфекций, обладающих резистентностью к антибактериальным препаратам, что в свою очередь влияет на исход лечения пациентов. После выписки пациентов из лечебных учреждений осложнения со стороны послеоперационной раны наблюдаются у каждого четвертого пациента и зачастую являются основной причиной повторной госпитализации [7].

Частота развития ИОХВ зависит от степени агрессивности воспалительного процесса, поздним обращением за квалифицированной помощью, что влияет на качество диагностики и/или в последующем на результат проводимого лечения [8]. Основным фактором развития ИОХВ является степень чистоты операционных ран. Так, при чистых ранах частота развития ИОХВ составляет 1,5–6,9%, условно-чистых – 7,8–11,7%, контаминированных – 12,9–17% и инфицированных ранах – 10–40% [9].

Учитывая активное внедрение в практику различных методов диагностических процедур и больших диапазонов хирургических операций и манипуляций, которые могут быть причиной развития нежелательных результатов, проблема развития ИОХВ для современной хирургии в настоящее время приобрела особый статус.

Исходя из вышеизложенного, необходимо детальное изучение послеоперационных инфекционных осложнений в отделениях урологического профиля для снижения частоты развития послеоперационных ИОХВ.

Цель исследования – анализ частоты возникновения, факторов риска и особенностей развития инфекций области хирургического вмешательства у пациентов урологического профиля.

Материалы и методы исследования

Результаты работы основаны на ретроспективном анализе частоты возникновения и структуры исходов оперативных вмешательств в зависимости от наличия факторов риска у 870 оперированных пациентов урологических отделений стационара национального уровня за период с января по декабрь 2019 г., г. Бишкек, Кыргызстан.

Для определения случаев ИОХВ использовались «Стандартные определения случаев», разработанные CDC (Center for Disease Control and Prevention) для NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance).

Зависимость частоты возникновения случаев инфекции области хирургического вмешательства от факторов риска оценивалась по показателю относительного риска (RR).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Microsoft Office Excel. Различия статистических показателей считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе структуры заболеваемости 870 прооперированных пациентов урологического профиля составили пациенты с патологией простаты (30,5%), уrolитиазом или нефролитиазом (19,5%) и обструкцией мочевыводящей системы (11,5%).

Изучение вида операционного доступа хирургических вмешательств показало значительное преобладание открытых методов оперативных вмешательств (63,4%) над эндоскопическими (36,6%). Среди пациентов, прооперированных открытым доступом, 203 (23,3%) операций выполнены на почках и мочеточниках, у 194 (22,3%) на мочевом пузыре и простате, у 155 (17,8%) на органах мошонки. Среди эндоскопических методов лидируют операции, проведенные на мочевом пузыре и простате 184 (21,1%), на почке и мочеточнике 117 (13,5%) и органах мошонки 17 (2,0%).

Из всех 870 прооперированных пациентов урологического профиля у 142 из них развились случаи ИОХВ. В структуре ИОХВ высокий удельный вес (79,6%) составили поверхностные ИОХВ, меньше (16,9%) глубокие ИОХВ и самый низкий процент (3,5%) – ИОХВ органа/ полости (рис. 1).

Проведенный анализ зависимости вида оперативного доступа показал, что после эндоскопических операций частота развития ИОХВ составила 2,5%, в то время как у пациентов после открытых операций в 9,7 раза чаще, частота ИОХВ составила 24,3%.

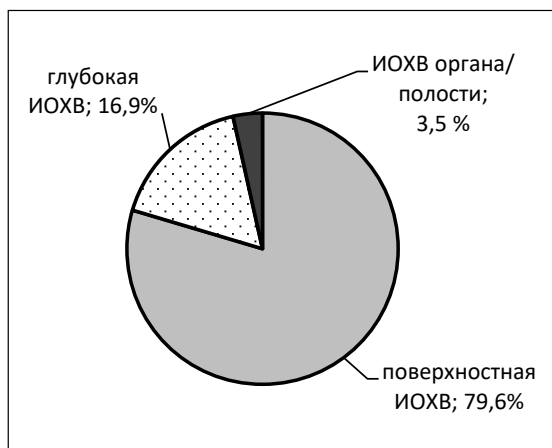


Рис. 1. Структура ИОХВ у пациентов урологического профиля, $n = 870$, 2019 г.

Как видно из рис. 2, уровень развития ИОХВ прямо пропорционален степени микробной контаминации операционной раны. Так, частота развития ИОХВ при чистых ранах составила 6,1%, условно-чистых – 10,1%, контаминированных –

19,1% и инфицированных ранах – 28,8% (рис. 2).

Относительный риск (RR) статистически достоверно ($p \leq 0,05$) определил зависимость частоты развития ИОХВ от степени микробной контаминации и составил 1,6; 3,0 и 4,6 при условно-чистых, контаминированных и инфицированных ранах.

При распределении урологических больных по шкале ASA (оценка физиологического состояния) отмечено, что основную массу составили пациенты с ASA = 2 – 63,1% и ASA = 3 – 30,1%. В послеоперационном периоде частота ИОХВ у пациентов при ASA = 1 составила 3,6%, при ASA = 2 – 11,1%, при ASA = 3 – 26,3%, при ASA = 4 – 28,6%, и максимальная частота ИОХВ у пациентов с ASA = 5, которая составила 50% (табл. 1).

Относительный риск (RR) статистически достоверно ($p \leq 0,05$) увеличивался от 3,0 до 13,8 с возрастанием индекса ASA (рис. 3). Степень тяжести состояния больного, как фактора риска развития ИОХВ, была также подтверждена в публикациях ряда авторов.

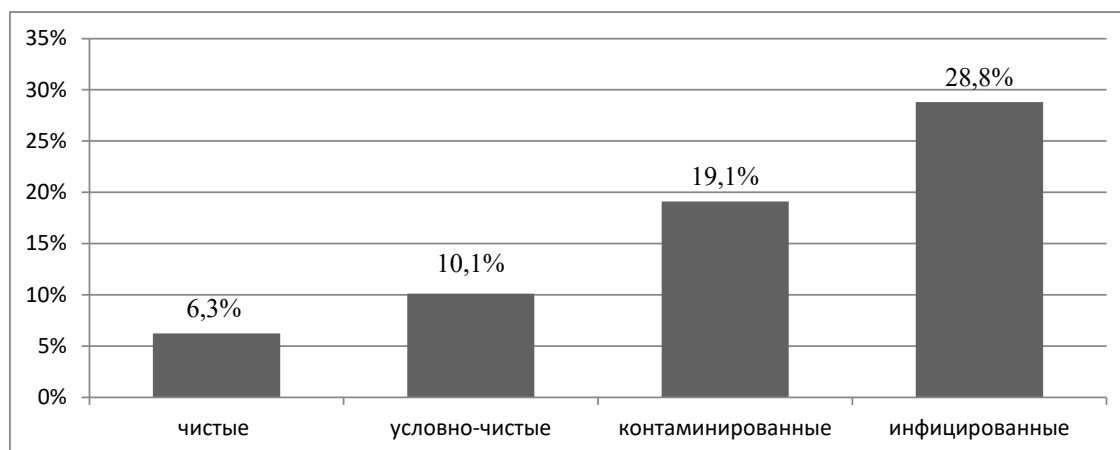


Рис. 2. Частота развития ИОХВ (%) в зависимости от класса раны, $n = 870$, 2019 г.

Таблица 1

Частота послеоперационных инфекционных осложнений в зависимости от значения ASA индекса, $n = 870$, 2019 г.

ASA	Количество пациентов		ИОХВ	
	абс.	%	абс.	%
ASA = 1	28	3,2	1	3,6
ASA = 2	549	63,1	61	11,1
ASA = 3	262	30,1	69	26,3
ASA = 4	21	2,4	6	28,6
ASA = 5	10	1,1	5	50,0
Итого:	870	100,0	142	16,3

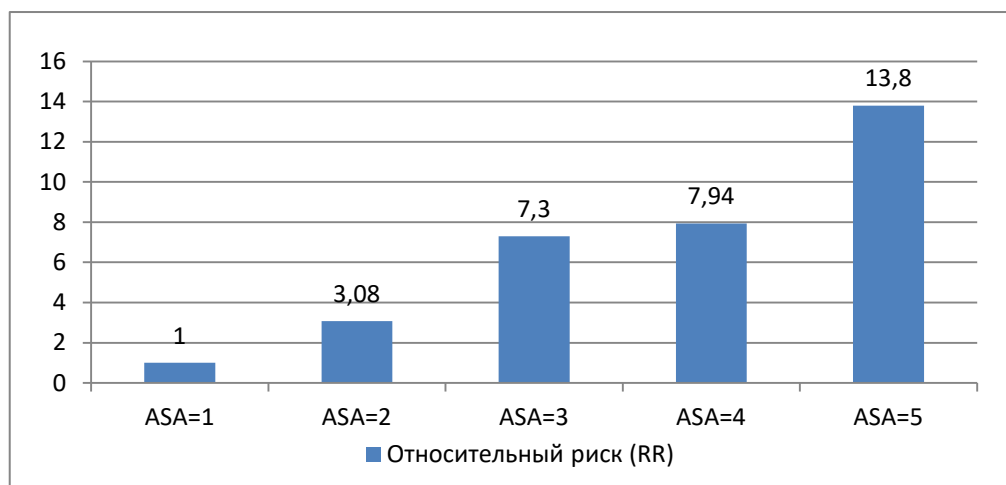


Рис. 3. Относительный риск (RR) зависимости частоты развития послеоперационных инфекционных осложнений от степени анестезиологического риска ASA, n = 870, 2019 г.

Для прогнозирования возможного развития ИОХВ при урологических операциях проведен анализ частоты возникновения послеоперационных инфекционных осложнений от интегрального индекса NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance system), который складывается из трех факторов риска: класса хирургической раны, индекса ASA и длительности операции.

При индексе NNIS = 3 инфекционные осложнения развились у 15 (46,9%) пациентов, при NNIS = 2 – у 52 (27,4%) больных, при NNIS = 1 – у 49 (13,2%), при NNIS = 0 – у 26 (9,4%). Чем выше индекс риска NNIS, тем больше вероятность развития инфекционных послеоперационных осложнений. В данной работе показано статистически достоверное увеличение относительного риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде с 1,4 до 5,0 при возрастании NNIS (табл. 2).

Одним из немаловажных факторов риска для развития ИОХВ является наличие дренажной системы, которые были исполь-

зованы у 682 из 870 пациентов и составили 78,4%. Послеоперационные инфекционные осложнения у пациентов с дренажами выявлены 19,6%, соответственно при отсутствии дренажных трубок ИОХВ развилось только в 4,3% случаев (табл. 3).

В структуре осложнений у пациентов с дренажами преобладали ИОХВ поверхностного разреза 15,7%, в 3,2% случаях – глубокая ИОХВ, в 0,7% случаев выявлены ИОХВ органа/полости. Относительный риск (RR) развития послеоперационных инфекционных осложнений в группе пациентов с дренажными системами в 3,6 раза больше в сравнении с группой пациентов без дренажей.

Периоперационная антибиотикопрофилактика была проведена 302 больным из 870 прооперированных пациентов, что составило 34,7%, а остальным 568 (65,3%) ПАП не была проведена. При этом в группе пациентов, которым проведена ПАП, частота развития ИОХВ составила 10,3%, что в 1,9 раза меньше сравнительно с 19,5% в группе пациентов без ПАП (рис. 4).

Таблица 2

Частота послеоперационных инфекционных осложнений в зависимости от значения NNIS индекса, n = 870, 2019 г.

NNIS	Количество пациентов		ИОХВ	
	абс.	%	абс.	%
NNIS = 0	277	31,8	26	9,4
NNIS = 1	371	42,6	49	13,2
NNIS = 2	190	21,8	52	27,4
NNIS = 3	32	3,7	15	46,9
Итого	870	100,0	142	16,3

Таблица 3

Частота послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с дренажными системами, n = 870, 2019 г.

Дренажная система	Количество пациентов		Послеоперационные инфекционные осложнения	
	абс.	%	абс.	%
Без дренажей	188	21,6	8	4,3
С дренажами	682	78,4	134	19,6
Итого:	870	100,0	142	16,3

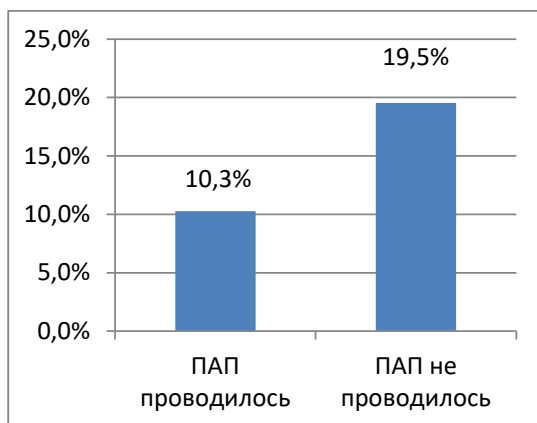


Рис. 4. Частота развития ИОХВ (%) в зависимости от ПАП, n = 870, 2019 г.

Заключение

Частота развития ИОХВ при всех типах урологических операций составила 16,3 %.

При открытых оперативных вмешательствах ИОХВ развивается в 1,73 раза чаще сравнительно с эндоскопическими операциями.

В хирургической урологии частота развития ИОХВ при чистых ранах составила 6,1 %, условно-чистых – 10,1 %, контаминированных – 19,1 % и инфицированных ранах – 28,8 %. Показатель относительного риска (RR) развития ИОХВ статистически значимо составил 3,0 и 4,6 при контаминированных и инфицированных ранах соответственно.

Степень анестезиологического риска статистически достоверно увеличивает риск развития нагноения операционных ран. При этом относительный риск (RR) развития ИОХВ статистически достоверно увеличивается от 3,0 до 13,8 с возрастанием индекса ASA и от 1,4 до 5,0 при возрастании NNIS.

Наличие дренажной системы увеличивает риск развития послеоперационных инфекционных осложнений в 3,6 раз.

Проведение периоперационной антибиотикопрофилактики в 1,9 раз снижает частоту развития ИОХВ при урологических операциях.

Список литературы

1. Брусина Е.Б., Ковалишена О.В., Цигельник А.М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 4. С. 73–80.
2. Акилов Ф.А., Мухтаров Ш.Т., Гиясов Ш.И., Мирхамидов Д.Х., Насиров Ф.Р., Муратова Н.Б. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения эндоскопических операций по поводу уrolитиаза // Урология. 2013. № 1. С. 89–91.
3. Nakamura N. Triclosan-coated sutures reduce the incidence of wound infections and the cost after colorectal surgery: a randomized controlled trial. Surgery. 2013. No. 153 (4). P. 576–583. DOI: 10.1016/j.surg.2012.11.018.
4. WHO Surgical site infections tools and resources [Инструменты и ресурсы ВОЗ по хирургическим инфекциям]. URL: <http://www.who.int/infection-prevention/tools/surgical/en/> (по состоянию на 25 января 2019 г.) (дата обращения: 16.08.2022).
5. Бережной А.Г., Винник Ю.С., Ершов А.В. Ретроспективное исследование инфекционных осложнений у пациентов с мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде // Московский хирургический журнал. 2018. № 4. С. 45–50.
6. Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Суменкова А.О., Терина Н.А. Гнойно-септические осложнения в урологическом отделении стационара (обзор литературы) // Хирургия. Медицинские науки. 2019. № 3. С. 51.
7. Селитренников В.С., Рисман Б.В. Эпидемиология послеоперационных инфекционных осложнений в клинике хирургического профиля // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 2. S. 1. С. 148–154.
8. Justinger C. Surgical-site infection after abdominal wall closure with triclosan-impregnated polydioxanone sutures: results of a randomized clinical pathway facilitated trial (NCT00998907). Surgery. 2013. No. 154 (3). P. 589–595.
9. Усупбаев А.Ч., Кабаев Б.А., Усупбаева А.А., Иманкулова А.С., Садырбеков Н.Ж. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологической практике // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2017. № 3. С. 172–176.

УДК 616.6-006

ПРОГРАММА АНАЛИЗА ДАННЫХ ПРИ ВЫБОРЕ МЕТОДА И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Рева И.А., ²Лапшихина Е.А., ^{1,3}Солодов А.А., ³Муслов С.А.¹Клинический медицинский центр «Кусково»*ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;*²Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва;³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Мини-программа «Ассистент уролога» предназначена для облегчения ввода и анализа данных рутинных расчетов при решении врачом-урологом элементарных задач диагностики и выбора метода и тактики лечения при дифференциальной диагностике гиперплазии и рака предстательной железы на основе информационных технологий. Входными данными программы служат: возраст, линейные размеры предстательной железы, ПСА общий, ПСА (свободный/общий), ПСА (общий) ежегодно в течение трех лет, отсутствие или наличие изменений ПРИ с подозрением на РПЖ при любом уровне. На выходе программы – объем простаты пациента, погрешность измерения объема простаты пациента, объем простаты в норме (по формуле Громова), относительная разница между объемом простаты пациента и объемом простаты, рассчитанной по формуле Громова, относительная разница между линейными размерами простаты пациента и соответствующими размерами в норме, вероятность развития РПЖ по значению ПСА, вероятность развития РПЖ по отношению свободного ПСА к общему, прогностическая ценность f/t , скорость прироста ПСА (PSA V), показатель плотности ПСА (PSA D), а при наличии данных по ПРИ (пальцевое ректальное исследование) и изменений по шкале MPT PI-RADS v.2.1 – тактика лечения. Программа может быть полезна для врачей – урологов и андрологов, ординаторов для клинической и научной работы, она проста в применении, не требует обучения и специальных навыков при использовании и может являться основой для разработки и внедрения новых компьютерных информационных технологий и дальнейшей цифровизации здравоохранения.

Ключевые слова: предстательная железа, гиперплазия, рак, ПСА, цифровизация, iOS, Android

DATA ANALYSIS PROGRAM FOR CHOOSING A METHOD AND TACTICS FOR THE TREATMENT OF HYPERPLASIA AND PROSTATE CANCER

¹Reva I.A., ²Lapshikhina E.A., ^{1,3}Solodov A.A., ³Muslov S.A.¹Clinical Medical Center “Kuskovo” of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow;²City Clinical Oncological Hospital no. 1, Moscow;³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The mini-program “Urologist’s Assistant” is designed to facilitate the input and analysis of routine calculations when solving elementary diagnostic tasks by a urologist and choosing a method and tactics of treatment in the differential diagnosis of hyperplasia and prostate cancer. The input data of the program are: age, linear dimensions of the prostate gland, PSA general, PSA (free / total), PSA (general) annually for 3 years, the absence or presence of changes in suspected prostate cancer at any level. At the output of the program: the volume of the patient’s prostate, the error in measuring the volume of the patient’s prostate, the volume of the prostate is normal (according to the Gromov formula), the relative difference between the volume of the patient’s prostate and the volume of the prostate calculated according to the Gromov formula, the relative difference between the linear dimensions of the patient’s prostate and the corresponding dimensions are normal, the probability of developing prostate cancer according to the PSA value, the probability of development of prostate cancer in relation to the free PSA to the total, prognostic value f/t , PSA growth rate (PSA V), PSA density index (PSA D), in the presence of data on PRI (finger rectal examination) and changes on the PI-RADS v.2.1 MRI scale – treatment tactics. The program can be useful for urologists, residents for clinical and scientific work, is easy to use, does not require training and special skills when used. The described program can be the basis for the development and implementation of new software applications for further digitalization of healthcare.

Keywords: prostate gland, hyperplasia, cancer, PSA, digitalization, iOS, Android

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – четвертый по частоте диагноз, встречающийся у пожилых мужчин. Около 42 % мужчин в возрасте от 50 лет, а также более 80 % лиц восьмидесятилетнего возраста страдают данным заболеванием [1, 2]. ДГПЖ – это доброкаче-

ственное новообразование предстательной железы (ПЖ), но опухоль не всегда бывает доброкачественной. Поэтому аспекты дифференциальной диагностики ДГПЖ и рака предстательной железы (РПЖ) весьма актуальны и являются одной из до конца не решенных задач урологии.

Таблица 1

Ввод данных

A	B	C
1	Фамилия И.О.	Пациент М.
2	Полных лет	66
3	Верхне-нижний размер железы, мм	35
4	Передне-задний размер железы, мм	34
5	Поперечный размер железы, мм	45
6	ПСА (общий), нг/мл	0.578
7	ПСА (свободный/общий), %	34.95
8	ПСА (общий), ежегодно в течение 3 лет ($t \rightarrow$)	1.151 0.649 0.578
9	Изменения ПРИ с подозрением на РПЖ при любом уровне	Есть / Норма
10	Повторный анализ ПСА через несколько недель	x
11	Изменения по шкале PI RADS v. 2.1	x

Примечание: в качестве примера приведены данные пациента М., 1956 г.р. Если пациент затрудняется сообщить часть данных или они отсутствуют, то диагностика заболевания может быть неполной или программа не сможет определить алгоритм лечения.

В век цифровой медицины решения в рамках описанной темы можно упростить путем автоматизации сбора и анализа данных и построения алгоритма диагностики гиперплазии и рака предстательной железы с помощью мобильных вычислительных устройств.

Цель работы – информировать врачей и исследователей этого вопроса о создании компьютерной экспресс-программы для облегчения ввода и анализа данных при выборе метода и тактики лечения ДГПЖ и РПЖ.

Материалы и методы исследования

При вводе данных программе «Ассистент уролога» необходимо сообщить определенные показатели (табл. 1).

Программа рассчитывает следующие параметры.

1. Объем простаты. Вычисляется по приближенной формуле для объема эллипсоида

$$V = 0.000523 \cdot C3 \cdot C4 \cdot C5, \text{ см}^3. \quad (1)$$

Здесь учтено, что $\pi/6 = 0,523$.

Размеры железы в норме представлены в табл. 2.

Таблица 2

Размеры железы в норме, мм [3]

	От	До
Верхне-нижний	2,4	4,1
Передне-задний	1,6	2,3
Поперечный	2,7	4,3

2. Абсолютная погрешность измерения объема простаты ΔV рассчитывалась по формуле из теории ошибок, при этом абсолютную погрешность в измерении линейных размеров железы считали равной 1 мм независимо от метода исследования железы (УЗИ, ТРУЗИ, КТ или др.):

$$\Delta V = (C4 \cdot C5 + C3 \cdot C4 + C3 \cdot C5) \cdot 0.001, \text{ см}^3. \quad (2)$$

3. Объем простаты в норме определяли по формуле Громова, предполагающей разрастание паренхимы простаты с возрастом по линейному закону:

$$V_n = 0.13 \cdot C2 + 16.4, \text{ см}^3. \quad (3)$$

4. Относительное изменение объема предстательной железы по сравнению с нормой выражалось в процентах и вычислялось в соответствии с соотношением

$$\Delta = 100 \cdot (\text{Объем простаты} - \text{Объем простаты в норме}) / \text{Объем простаты в норме}, \%. \quad (4)$$

5. Для повышения информативности параметра ПСА могут быть оценены последние три показателя за двухлетний период или по крайней мере данные с интервалом 12–18 месяцев. В программу нами заложен расчет для интервала в 12 месяцев (1 год). Тогда

$$\text{ПСА } V = (C8.3 - C8.1) / 2, \text{ нг/мл*год}. \quad (5)$$

Показатель ПСА $V \geq 0,75$ нг/мл*год очень характерен для рака простаты [4].

6. Плотность ПСА рассчитывали как общий ПСА (нг/мл), разделенный на объем предстательной железы (см³).

$$\text{ПСА } D = C6/V, \text{ нг/мл*см}^3. \quad (6)$$

Значение индекса ПСА D в норме не должно превышать 0,15 нг/мл*см³.

Результаты исследования и их обсуждение

Вывод данных программы содержит следующие результаты.

Объем простаты _____ см³

Погрешность измерения объема простаты _____ см³

Объем простаты в норме _____ см³

По результатам расчета объема простаты и объема простаты в норме программа «Ассистент уролога» строит линейчатую гистограмму. Если Объем простаты > Объем простаты в норме, на диаграмме столбец диаграммы «Объем простаты» пациента окрашивается в красный цвет (рис. 1).

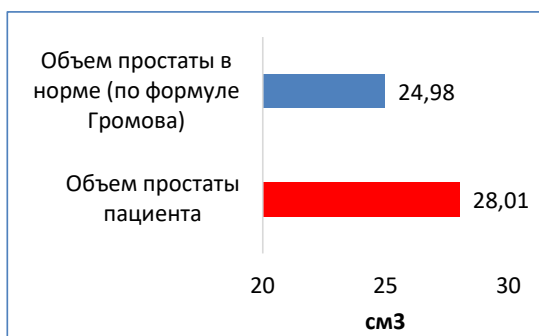


Рис. 1. Диаграмма «Объем ПЖ пациента и объем ПЖ в норме»

Если Объем простаты < Объем простаты в норме, дается комментарий: Объем железы в норме, если Объем простаты > Объем простаты в норме – комментарий: Объем железы увеличен на Δ%.

Если C3 > 41 – комментарий: Верхне-нижний размер железы увеличен,

если C5 > 23 – комментарий: Передне-задний размер железы увеличен,

если C4 > 43 – комментарий: Поперечный размер железы увеличен.

Вероятность развития РПЖ по значению ПСА _____ % в соответствии с табл. 3.

Вероятность развития РПЖ по отношению свободного ПСА к общему, (f/t) _____ % (табл. 4).

Прогностическая ценность f/t ПСА увеличивается с ростом уровня общего ПСА и становится наибольшей при его уровне более 6–8 нг/мл. Поэтому на экран программы выводится сообщение Прогностическая

ценность f/t: низкая (если C6 < 6) и высокая (если C6 > 6).

Таблица 3

Вероятность выявления РПЖ на основании общего ПСА [5]

ПСА (нг/мл)	Вероятность РПЖ (%)
0–2	1
2–4	15
4–10	25
> 10	> 50

Таблица 4

Вероятность выявления РПЖ на основании показателя f/t ПСА

f/t ПСА (%)	Вероятность РПЖ (%)
0–10	56
10–15	28
15–20	20
20–25	16
> 25	8

Скорость прироста ПСА (ПСА V) _____ нг/мл*год.

Если Скорость прироста положительна и >= 0,75 – комментарий: очень характерна для рака простаты,

если Скорость прироста < 0,75 – комментарий: не характерна для рака простаты.

Показатель плотности ПСА (ПСА D) _____ нг/мл*см³.

Если ПСА D > 0,15 – комментарий: показатель плотности повышен,

если ПСА D < 0,15 – комментарий: показатель плотности в норме.

При наличии данных при вводе в 9–11 строке табл. 1 программой выводится Тактика лечения: один из шести вариантов на основании рис. 2 и табл. 5.

Алгоритм в соответствии с рис. 2

1. Если C9 = Есть → **УЗИ + биопсия.**

2. Если C9 = Норма, C6 > 10 → **Биопсия.**

3. Если C9 = Норма, C6 < 10, C10 < Норма → **Лечение ДГП.**

4. Если C9 = Норма, C6 < 10, C10 > Норма, C11 <= 2 → **Лечение ДГП + контроль через 6 месяцев.**

5. Если C9 = Норма, C6 < 10, C10 > Норма, C11 >= 3 → **Биопсия.**

6. Если C9 = Норма, C6 < табл. 2 (4-й столбец с учетом возраста C2) → **Лечение ДГП.**

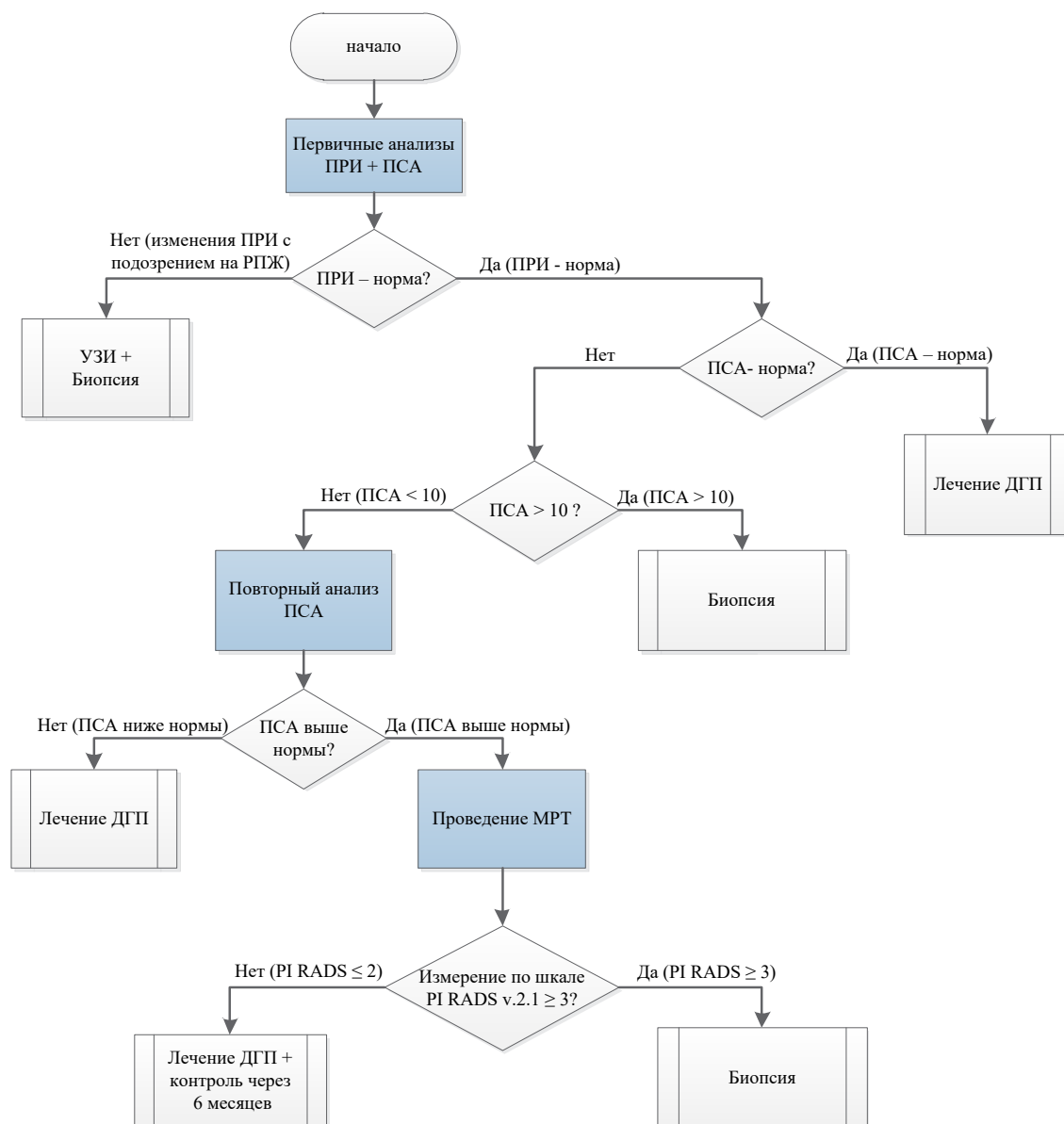


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики гиперплазии и рака предстательной железы

При этом при определении значений нормы общего ПСА с учетом возраста используются данные из табл. 6.

Для стандартизации техники получения изображений и правил интерпретации данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) предстательной железы использована концепция PI RADS v.2 (Prostate Imaging Reporting and Data System version 2) в обновленной версии PI RADS v2.1 (2019 г.). Как известно, использование PI RADS v2.1 оптимизирует, упрощает оценку результатов магнитно-резонансной томографии предстательной железы и уменьшает количество ошибок интерпретации [6, 7].

Язык программы: Java.

Объем: 31,15 МБ.

Скриншоты программы представлены на рис. 3.

С помощью кнопки «Поделиться» численный отчет об исследовании можно послать по электронной почте, через мессенджер Whatsapp или загрузить в облако файлов.

Программа предназначена врачам – урологам и андрологам, ординаторам по этим специальностям для клинической и научной работы. Она проста в использовании, не требует обучения и специальных навыков. Работает на платформе ОС для мобильных устройств iOS и Android.

Таблица 5

Тактика лечения

1	Если	C9 = Есть	→	УЗИ + биопсия		
2	Если	$\begin{cases} C9 = \text{Норма} \\ C6 > 10 \end{cases}$	→	Биопсия		
3	Если	$\begin{cases} C9 = \text{Норма} \\ C6 < 10 \\ C10 < \text{Норма} \end{cases}$	→	Лечение ДГП	Повторный анализ	Серая зона (C6 < 10)
4	Если	$\begin{cases} C9 = \text{Норма} \\ C6 < 10 \\ C10 > \text{Норма} \\ C11 \leq 2 \end{cases}$	→	Лечение ДГП + контроль через 6 месяцев	Повторный анализ, МРТ	
5	Если	$\begin{cases} C9 = \text{Норма} \\ C6 < 10 \\ C10 > \text{Норма} \\ C11 \geq 3 \end{cases}$	→	Биопсия	Повторный анализ, МРТ	
6	Если	$\begin{cases} C9 = \text{Норма} \\ C6 < \text{Норма} \end{cases}$	→	Лечение ДГП		

Таблица 6

Нормы общего ПСА с учетом возраста

Возраст (годы)	Среднее значение (нг/мл)	Средний предел (нг/мл)	Рекомендуемый предел (нг/мл)
40–49	0,7	0,5–1,1	0–2,5
50–59	1,0	0,6–1,4	0–3,5
60–69	1,4	0,9–3,0	0–4,5
70–79	2,0	0,9–3,2	0–6,5

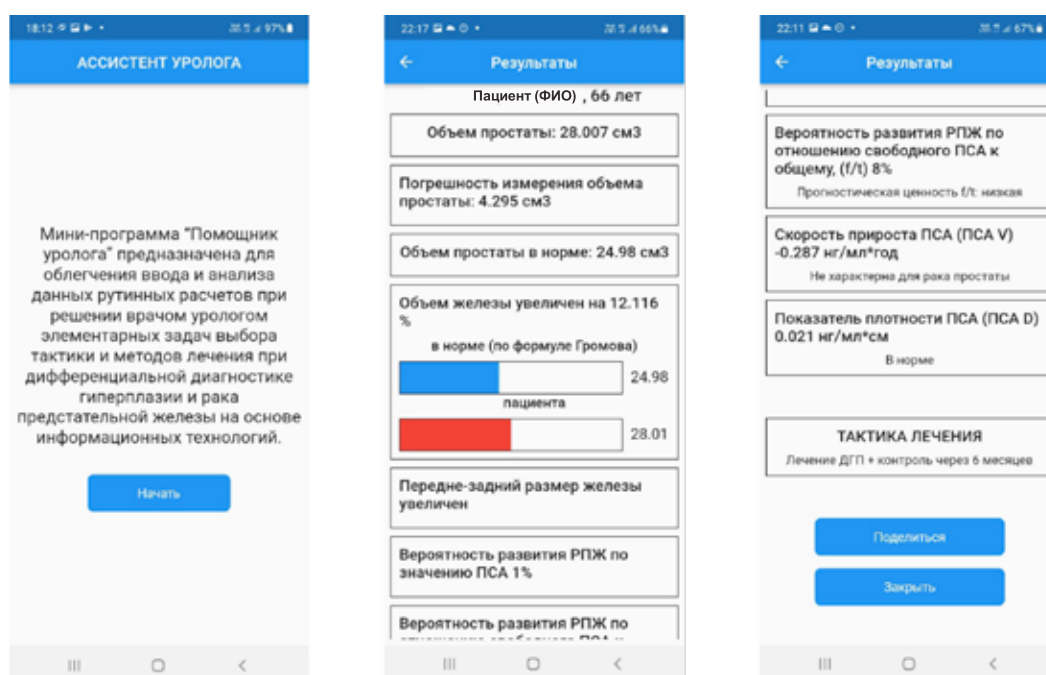


Рис. 3. Окна программы «Ассистент уролога»

Выводы

1. Растущая популярность электронных планшетов, а также смартфонов как средств вычислений среди медицинских работников, ординаторов и студентов медицинских вузов требует создания альтернативы существующим мощным информационным базам доказательной медицины в виде небольших и удобных специализированных экспресс-приложений для мобильных устройств.

2. Программа «Ассистент уролога» проста в использовании, не требует обучения и наличия специальных навыков. Она облегчает ввод и анализ данных рутинных расчетов при решении врачом-урологом задач дифференциальной диагностики гиперплазии и рака предстательной железы.

3. Применение программного приложения позволяет минимизировать вероятность врачебной ошибки при выборе метода и тактики лечения больных ДГПЖ и РПЖ. Идея сенсорного режима введения данных может быть осуществимой и подходящей альтернативой бумажно-карандашному (“paper-and-pencil”) методу ввода информации при опросе пациентов.

4. Описанная программа может являться основой для разработки и внедрения новых компьютерных технологий для дальнейшей цифровизации здравоохранения и повышения качества оказываемой населению квалифицированной медицинской помощи.

5. Применение математических методов и электронный документооборот представляют собой одно из направлений цифровой медицины – организации медицинской помощи, при которой существенно повышается ее эффективность за счет использования результатов обработки и анализа объемов медицинских данных в цифровом виде.

Список литературы

1. De Nunzio C., Presicce F., Tubaro A. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Urol*. 2016. No. 13(10). P. 613–626. DOI: 10.1038/nrurol.2016.168.
2. Лапшихина Е.А., Муслов С.А. Исследование качества жизни больных раком предстательной железы и психометрические свойства опросника EORTC QLQ-PR25 // Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. № 4. С. 16–31.
3. Игнашин Н.С. Ультрасонография в диагностике и лечении урологических заболеваний. М.: Видар, 1997. 119 с.
4. Пушкарь Д.Ю., Бормотин А.В., Говоров А.В. Алгоритм ранней диагностики рака предстательной железы // РМЖ. 2003. № 8. С. 483.
5. Простатспецифический антиген (ПСА) в ранней диагностике рака предстательной железы. [Электронный ресурс]. URL: <https://ppt-online.org/97670> (дата обращения: 20.07.22).
6. Rubtsova N.A., Mischenko A.V., Danilov V.V. et al. PI-RADS v2.1: moving towards clarity (comments on the updated version). *Onkourologiya. Cancer Urology*. 2020. No. 16 (2). P. 15–28.
7. Штайгер П., Тони Х.С. МРТ простаты на основе PI-RADS версии 2: как мы анализируем и сообщаем. Визуализация рака. 2016. № 16. С. 9. DOI: 10.1186/s40644-016-0068-2.

УДК 616-006.04

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Сафарова С.А., Аралбаев Р.Т., Макимбетов Э.К.

*Кыргызско-Российский Славянский университет, Национальный центр онкологии
и гематологии МЗ КР, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Опухоли головного мозга являются одними из самых сложных и трудно поддающихся выявлению и лечению новообразований человека. Этиология опухолей головного мозга в большинстве случаев неизвестна и изучена недостаточно, но имеются определенные факторы риска, такие как ионизирующая радиация, профессиональные вредности, наследственность и некоторые другие. В большинстве стран мира опухоли головного мозга входят в число десяти наиболее распространенных опухолей. Среди всех новообразований у детей опухоли головного мозга занимают 2–3-е место. В данной статье изучена распространенность опухолей головного мозга (все возрасты) в Кыргызстане за период с 2008 по 2021 г. Изучены материалы госпитального регистра Национального центра онкологии и гематологии г. Бишкек. За исследуемый период времени зарегистрировано 426 случаев опухолей головного мозга с первично установленным диагнозом. Подсчитаны грубые (интенсивные) и стандартизованные (мировое население) показатели заболеваемости опухолями головного мозга по возрастам (0–85+ лет), полу и регионам проживания. Использованы данные о численности населения по материалам Национального статистического комитета Кыргызской Республики. Выявлена вариабельность в распространении опухолей головного мозга.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, заболеваемость, показатель, возраст, область

PREVALENCE OF BRAIN TUMORS IN THE KYRGYZ REPUBLIC

Safarova S.A., Aralbaev R.T., Makimbetov E.K.

*Kyrgyz-Russian Slavic University, National Center of Oncology and Hematology of the Ministry
of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Brain tumors are among the most complex and difficult to detect and treat human neoplasms. The etiology of brain tumors in most cases is unknown and insufficiently studied, but there are certain risk factors, such as ionizing radiation, occupational hazards, heredity and some others. In most countries of the world, brain tumors are among the 10 most common tumors. Among all neoplasms in children, brain tumors occupy the 2nd-3rd place. This article examines the prevalence of brain tumors (all ages) in Kyrgyzstan for the period from 2008 to 2021. The materials of the hospital register of the National Center of Oncology and Hematology of Bishkek were studied. During the study period, 426 cases of brain tumors with a primary diagnosis were registered. Rough (intensive) and standardized (world population) indicators of the incidence of brain tumors by age (0-85+ years), gender and regions of residence were calculated. The data on the population size based on the materials of the National Statistical Committee of the Kyrgyz Republic were used. Variability in the spread of brain tumors was revealed.

Keywords: brain tumors, morbidity, indicator, age, area

Опухоли головного мозга неравномерно распространены в разных странах мира. Наиболее точные данные представлены в развитых странах, таких как США, Западная Европа и Австралия. Среди стран СНГ точные данные приведены в России, в частности в популяционном регистре Санкт-Петербурга. В США в 2020 г. опухоли головного мозга были впервые диагностированы у 83 830 американцев [1]. Первичные опухоли головного мозга составляют ~1% новых случаев рака и ~2% смертей от рака в США у взрослых. Однако они являются наиболее часто встречающимися солидными опухолями у детей (до 15–19%). Эти опухоли очень неоднородны и могут быть широко классифицированы на злокачественные и доброкачественные, а конкретные гистологии различаются по частоте в зависимости от возраста, пола и расы (этнической принадлежности) [2].

В США глиомы являются наиболее распространенной первичной внутричерепной

опухолью, на долю которой приходится 81% злокачественных опухолей головного мозга. Хотя они относительно редки, они вызывают значительную смертность и заболеваемость. Глиобластома, наиболее распространенная гистологическая глиома (~45% всех глиом), имеет 5-летнюю относительную выживаемость ~5%. Небольшая часть этих опухолей вызвана нарушениями Менделя, включая нейрофиброматоз, туберозный склероз и синдром Ли-Фраумени [3].

Описательные исследования характеризуют частоту опухолей головного мозга, а также связанные с ними показатели смертности и выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли и демографических характеристик пострадавших пациентов, таких как их возраст, пол и географический регион. Аналитические эпидемиологические исследования либо сравнивают риск развития опухолей мозга у людей с и без определенных характеристик (когортные исследования) или сравни-

вают истории людей с опухолями головного мозга (случай-контроль исследования) для предоставления информации по широкому кругу возможных факторов риска, в том числе питание, курение, алкоголь, профессии и отрасли, воздействие ионизирующих или неионизирующих излучений, радиация, инфекции, аллергии, травмы головы, семейный анамнез и наследственные полиморфизмы в генах, связанных с метаболизмом углеводов, окислительным метаболизмом и восстановлением ДНК [4]. Молекулярные онкомаркеры, которые предсказывают выживаемость и ответ на лечение, идентифицируются с надеждой на еще большие успехи в этой области благодаря новым технологиям. Что касается факторов риска, исследования наследственной восприимчивости и конститутивных полиморфизмов в генах, имеющих отношение к канцерогенезу (например, гены репарации ДНК и детоксикации, а также чувствительность к мутагенам), выявили противоречивые результаты. Обратная связь аллергии в анамнезе с риском развития глиомы, описанная в некоторых исследованиях, и сообщения об обратной связи глиомы с распространенными инфекциями предполагают возможную роль иммунных факторов в генезе или прогрессировании глиомы. Единственные доказанные причины опухолей головного мозга (то есть редкие наследственные синдромы, терапевтическое облучение и подавление иммунитета, приводящие к возникновению других опухолей, таких как лимфомы головного мозга) составляют небольшую долю случаев. Из-за относительной редкости опухолей головного мозга большинство аналитических исследований являются исследованиями случай-контроль [5, 6].

Среди первичных опухолей ЦНС в Архангельской области и г. Санкт-Петербурге в 2000–2011 гг. доля опухолей головного мозга составляет 92–93%, опухоли оболочек мозга и других отделов ЦНС составляют 3–4%. Меньшая, чем в развитых странах, доля опухолей оболочек мозга обусловлена отсутствием регистрации доброкачественных опухолей ЦНС в канцер-регистрах Северо-Западного федерального округа. По гистологической структуре глиальные, менингеальные и эмбриональные опухоли составили 73, 15, 3%, что соответствует данным развитых стран. Стандартизованный показатель заболеваемости первичными опухолями ЦНС в Архангельской области слабо возростал, составив 5,6 и 6,2 (прирост 10,7%) на 100 000 мужского, 4,5 и 4,8 (6,7%) на 100 000 женского населения

в 2000 и 2011 гг. соответственно, что согласуется с данными регистра г. Санкт-Петербурга (с 4,7 до 5,4 и с 3,6 до 4,6 на 100 000 мужского и женского населения). Уровни заболеваемости в этих регионах Северо-Запада с действующими организованными раковыми регистрами существенно выше таковых в других регионах [7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности опухолями головного мозга в Кыргызской Республике.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования явились первичные случаи, зарегистрированные по поводу опухолей головного мозга ($n = 426$). Данные были взяты из Госпитального регистра Национального центра онкологии и гематологии Минздрава Кыргызской Республики за период с 2008 по 2021 г. Подсчитаны грубые (интенсивные) и стандартизованные (показатели заболеваемости опухолями головного мозга по возрастам (0–85+ лет), полу и регионам проживания). Использованы данные о численности населения по материалам Национального статистического комитета КР.

Результаты исследования и их обсуждение

За исследуемый период времени (14 лет) по Кыргызской Республике всего было зарегистрировано 426 больных с опухолями головного мозга (табл. 1).

Таблица 1

Заболеваемость опухолями головного мозга в динамике по полу (в абсолютных значениях)

Годы	Ж	М	Всего
2008	10	14	24
2009	7	14	21
2010	7	18	25
2011	21	20	41
2012	18	18	36
2013	12	25	37
2014	10	22	32
2015	8	14	22
2016	9	11	20
2017	15	10	25
2018	18	15	33
2019	16	21	37
2020	15	27	42
2021	10	21	31
Всего	176	250	426

Таблица 2

Заболеваемость опухолями головного мозга в динамике по регионам
(в абсолютных значениях)

Годы	г. Бишкек	Ошская область	Джалал-Абадская область	Баткенская область	Таласская область	Нарынская область	Иссык-Кульская область	Чуйская область
2008	3	5	4	1	1	3	2	5
2009	5	6	4	0	0	1	1	4
2010	2	5	7	0	2	3	3	3
2011	6	10	7	3	1	2	6	6
2012	4	5	10	4	1	1	8	3
2013	1	6	10	6	0	3	3	8
2014	3	5	13	2	3	1	3	2
2015	1	5	8	0	0	1	4	3
2016	0	6	3	3	1	0	5	2
2017	4	6	2	5	1	2	3	2
2018	6	5	6	2	1	5	3	5
2019	4	6	14	1	3	1	3	5
2020	10	11	6	2	0	2	3	8
2021	1	11	10	4	1	0	3	1
Всего	50	92	104	33	15	25	50	57

Все опухоли головного мозга, в том числе доброкачественные, считаются условно злокачественными, так как имеют в своем большинстве инфильтративный рост, распространяясь на соседние структуры от первичного очага. По полу среди опухолей головного мозга преобладали пациенты мужского пола ($n = 250$), тогда как лиц женского пола было 176. Соотношение по полу мужчины/ женщины составило 1,42, т.е. распространенность опухолей головного мозга среди мужчин была почти в полтора раза больше, чем у женщин. Если посмотреть в динамике по годам наблюдения, то абсолютное число больных с опухолями головного мозга в Кыргызстане было неодинаковым. Число впервые зарегистрированных больных с опухолями центральной нервной системы колебалось от 21 в 2009 г. до 42 в 2020 г. За исследуемый период средний темп роста абсолютного числа больных с опухолями головного мозга составил 129,1%. При этом средний темп прироста был равен 29,1%. Это свидетельствовало о росте абсолютного числа больных с опухолями головного мозга в Кыргызстане. При внимательном рассмотрении заболевших по полу было заметно, что значительного увеличения пациентов женского пола в динамике не наблюдалось. У женщин среднегодовое число (2008–2021 гг.) составило 12,57 больных. Меньше всего пациенток было зарегистри-

ровано в 2009 и 2010 гг. когда было выявлено по 9 больных. Больше всех пациенток было отмечено в 2011 г. – 21 пациентка. Примечательно, что с 2017 по 2020 г. отмечен заметный рост абсолютного числа больных с опухолями головного мозга среди женской популяции. Однако среди мужского населения отмечался рост заболеваемости. Так, у мужчин средний темп роста больных с опухолями головного мозга составил 150,0%, а средний темп прироста за этот период был равен 50%. То есть число пациентов мужского пола увеличилось в полтора раза по сравнению с предыдущим периодом. Среднее ежегодное число больных мужского пола было равно 17,8 за исследуемый период.

В табл. 2 представлена распространенность заболеваемости населения Кыргызстана опухолями головного мозга по областям и в динамике за исследуемый период.

По регионам наибольшее число больных за исследуемый период было зарегистрировано в Джалал-Абадской области (104 больных), затем в Ошской области (92 пациента) и на третьем месте находилась Чуйская область (57 пациентов). Меньше всего пациентов с опухолями головного мозга было выявлено в Таласской области – 15 и Нарынской области – 25 больных соответственно. В г. Бишкеке и Иссык-Кульской области было зарегистрировано по 50 больных. Обращает на себя внимание высокая частота распространенности опухолями го-

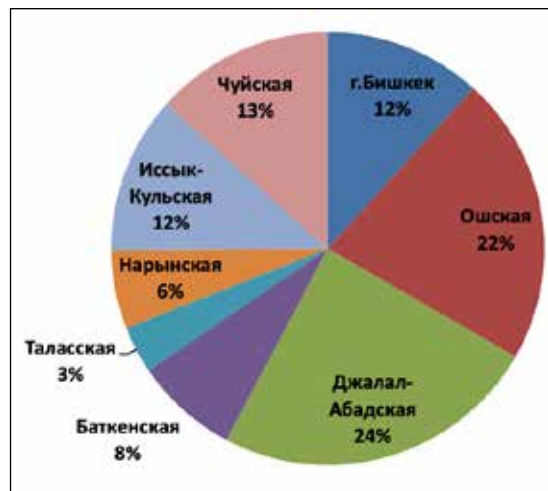
лового мозга в южных регионах республики, таких как Ошская и Джалал-Абадская области, где отмечены и зарегистрированы относительно низкие показатели заболеваемости основными формами злокачественных опухолей, по сравнению с северными регионами страны. В Баткенской области (33 пациента) распространенность опухолями данной локализации была выше, чем в Нарынской и Таласской областях (25 и 15 больных соответственно).

Таким образом, на долю Ошской и Джалал-Абадской областей приходилось 46% от всех зарегистрированных пациентов с опухолями головного мозга. Вместе с Баткенской областью на южный регион приходилось больше половины от всех выявленных больных, или 54% (рисунок). В Чуйской области, где население превышает 800 тыс. чел. и по численности данная область почти такая же, как Ошская, было зарегистрировано 13% больных с опухолями головного мозга. В г. Бишкеке было зарегистрировано 12% от всего количества больных. Столько же пациентов составили долю в Иссык-Кульской области, несмотря на то, что население последней почти в три раза меньше, чем в г. Бишкеке. Самая меньшая доля больных приходилась на Таласскую область, которая составила всего 3%.

Для сопоставления уровней или показателей заболеваемости необходимо рассчитывать и приводить интенсивные (грубые) и стандартизованные показатели заболеваемости на 100 тыс. республиканского или мирового населения. В табл. 3 представлены численность населения и интенсивные показатели заболеваемости опухолями головного мозга по регионам страны.

Грубый или интенсивный показатель заболеваемости опухолями головного мозга в Кыргызстане был зарегистрирован

на уровне 0,55 (оба пола) на 100 тыс. Заболеваемость у мужчин была выше (0,65), чем у женщин (0,46).



Пропорция больных опухолями головного мозга по областям Кыргызской Республики

Самый высокий уровень заболеваемости был зарегистрирован в Иссык-Кульской и Джалал-Абадской областях – 0,80 и 0,70 соответственно (оба пола). У лиц мужского пола в этих регионах показатель заболеваемости составил 0,83 и 0,76 соответственно на 100 тыс. мужского населения. Заболеваемость у женщин была ниже, чем у мужчин. Выше среднего показателя заболеваемости по республике были отмечены уровни в Нарынской области – 0,67 на 100 тыс. (оба пола). В Ошской и Чуйской областях были отмечены средние уровни заболеваемости опухолями головного мозга (0,49 и 0,57 на 100 тыс., оба пола). Самый низкий показатель заболеваемости опухолями головного мозга зарегистрирован в г. Бишкеке – 0,41 (оба пола): 0,45 (мужчины) и 0,37 (женщины) [8].

Таблица 3

Среднегодовая численность населения (2008–2021 гг.) по полу и интенсивные показатели заболеваемости опухолями головного мозга в Кыргызстане

Регионы	Численность населения			Интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс.		
	оба пола	муж	жен	оба пола	муж	жен
Кыргызская Республика	5 551 888	2 741 740	2 810 148	0,55	0,65	0,46
Баткенская область	448 849	227 788	221 061	0,52	0,59	0,45
Джалал-Абадская область	1 054 226	527 913	526 313	0,70	0,76	0,63
Иссык-Кульская область	448 003	222 122	225 881	0,80	0,83	0,77
Нарынская область	264 947	134 338	130 609	0,67	0,70	0,64
Ошская область	1 147 750	577 854	569 896	0,57	0,60	0,53
Таласская область	235 327	118 323	117 004	0,45	0,48	0,42
Чуйская область	822 581	404 655	417 926	0,49	0,53	0,44
г. Бишкек	874 357	406 201	468 156	0,41	0,45	0,37

Стандартизованный (мировое население) показатель заболеваемости опухолями головного мозга был зарегистрирован на уровне $0,61 \pm 0,08$ на 100 тыс. популяции. Таким образом, интенсивный и стандартизованный показатель заболеваемости опухолями головного мозга в Кыргызстане не совпадали, что свидетельствовало о неодинаковом возрастном составе изучаемых популяций.

Заключение

Распространенность опухолей головного мозга в Кыргызстане была неравномерной. Заболеваемость по полу была неодинаковой – мужчины заболевали в 1,4 раза чаще, чем женщины. В динамике показатели заболеваемости имели тенденцию к росту. Интенсивный или грубый показатель заболеваемости опухолями центральной нервной системы был зарегистрирован на уровне 0,55 на 100 тыс. населения. Самый высокий показатель заболеваемости зарегистрирован в Иссык-Кульской области со значением 0,80 на 100 тыс. популяции. Так, у мужчин средний темп роста больных с опухолями головного мозга составил 150,0%, а средний темп прироста за этот период был равен 50%. Полученные результаты нашего исследования вызывают определенные вопросы, касающиеся факторов риска развития опухолей головного мозга. Для этого необходимо продолжить научные исследования с использованием способов аналитической

эпидемиологии – когортных исследований и методов «случай-контроль».

Список литературы

1. Katharine A McNeill. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurology Clinical*. 2016. Vol. 34 (4). P. 981–998. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.014.
2. Wrensch M., Minn Y., Chew T., Bondy M., Berger M.S. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncology*. 2002. Vol. 4 (4). P. 278–99. DOI: 10.1093/neuonc/4.4.278.PMID: 12356358.
3. Ostrom Q.T., Adel Fahmideh M., Cote D.J., Muskens I.S., Schraw J.M., Scheurer M.E., Bondy M.L. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neurologic Oncology*. 2019. Vol. 4. No. 21 (11). P. 1357–1375. DOI: 10.1093/neuonc/noz123.PMID: 31301133.
4. Ostrom Q.T., Gittleman H., Stetson L., Virk S.M., Barnholtz-Sloan J.S. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treatment Research*. 2015. Vol. 163. P. 1–14. DOI: 10.1007/978-3-319-12048-5_1.PMID: 25468222.
5. Vienne-Jumeau A., Tafani C., Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Review Neurology (Paris)*. 2019. Vol. 175 (10). P. 664–678. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.08.004.
6. Ostrom Q.T., Bauchet L., Davis F.G., Deltour I., Fisher J.L., Langer C.E., Pekmezci M., Schwartzbaum J.A., Turner M.C., Walsh K.M., Wrensch M.R., Barnholtz-Sloan J.S. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neurologic Oncology*. 2014. Vol. 16 (7). P. 896–913. DOI: 10.1093/neuonc/nou0.
7. Дяченко А.А. Эпидемиология и выживаемость больных первичными опухолями центральной нервной системы: популяционное исследование: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014. 25 с.
8. Лосев Ю.А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в сельской местности (на модели Ленинградской обл.): автореф. ... дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2004. 24 с.
9. Демографический ежегодник Кыргызской Республики: 2015–2019. Бишкек: Нацстатком Кырг. Респ., 2020. 322 с.

УДК 613.2:330.59

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАНДЕМИИ COVID-19, ПИТАНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ

Шкрабтак Н.В.

ФГБОУ ВО «Амурский государственный университет», Благовещенск,
e-mail: mmip2013@mail.ru

Пандемия внесла существенные изменения в функционирование общества. В настоящее время актуальность вопросов, связанных с питанием и качеством жизни, обусловлена двумя весомыми причинами: повышением риска инфекционного заболевания COVID-19. Целью данного исследования был анализ изменений в потреблении пищи и их влияния на качество жизни населения Дальневосточного федерального округа (ДФО) во время карантина, вызванного пандемией COVID-19, и анализ этих изменений в зависимости от возраста, пола и диагноза COVID-19. С целью выявления отношения респондентов и их восприятия вопросов, обсуждаемых в данном исследовании, был разработан опросник, содержащий ряд формулировок тезисов, оцененных респондентами с точки зрения соответствия их убеждениям. В исследовании приняли участие 172 добровольца. Далее выборка была разделена на две группы: первая группа (респонденты с диагностированным диагнозом COVID-19 (легкая стадия)) и вторая группа (респонденты, не имеющие диагноза COVID-19). Исследование показало, что потребление пищи может предсказать показатели качества жизни человека. Мы выявили возможные факторы, связанные с ухудшением питания во время пандемии: пожилой возраст и недостаток физической активности.

Ключевые слова: COVID-19, питание, качество жизни, физическая активность, факторы влияния

INTERRELATION OF THE COVID-19 PANDEMIC, NUTRITION AND QUALITY OF LIFE OF THE POPULATION

Shkrabtak N.V.

Amur State University, Blagoveshensk, e-mail: mmip2013@mail.ru

The pandemic has brought significant changes to the functioning of society. Currently, the relevance of issues related to nutrition and quality of life is due to two significant reasons: an increased risk of infectious disease COVID-19. The aim of this study was to analyze changes in food intake and their impact on the quality of life of the population of the Far Eastern Federal District (FEFD) during the quarantine caused by the COVID-19 pandemic, and to analyze these changes depending on age, gender and COVID-19 diagnosis. In order to identify the attitudes of the respondents and their perception of the issues discussed in this study, a questionnaire was developed containing a number of statements of theses, assessed by the respondents in terms of compliance with their beliefs. The study involved 172 volunteers. Further, the sample was divided into two groups: group 1 (respondents diagnosed with COVID-19 (mild stage)) and group 2 (respondents not diagnosed with COVID-19). The study found that food intake can predict a person's quality of life scores. We identified possible factors associated with poor nutrition during the pandemic, older age and lack of physical activity.

Keywords: COVID-19, nutrition, quality of life, physical activity, influence factors

Новая коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) была впервые зарегистрирована в г. Ухань (Китай) в конце 2019 г. Первый случай заболевания COVID-19 в России был зарегистрирован 27 февраля 2020 г. у гражданина России, вернувшегося на родину из Италии. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 глобальной пандемией [1]. Это заболевание характеризуется рядом симптомов, включая лихорадку, кашель, одышку, миалгию, артралгию, головную боль и диарею. Распространение COVID-19 выдвинуло на первый план новое нетипичное проявление болезни. Аносмия (обонятельная дисфункция) и агевзия (вкусовая дисфункция) стали преобладающими симптомами у пациентов с COVID-19, поражая до 20% взрослого населения [2, 3]. Отсутствие обоняния и/или вкусовых ощущений может снизить качество жизни. Качество жизни – это ведущее понятие, которое

представляет переживания, состояния, оценки, поведение, способности и эмоциональные реакции на обстоятельства. ВОЗ определяет качество жизни «как восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живет, а также в отношении своих целей, ожиданий, стандартов и забот» [4]. Это определение отличается от определения благополучия, которое относится к сложной концептуализации психических состояний, включающей гедонические измерения (как положительные, так и отрицательные чувства, такие как счастье, тревога и стресс) и эвдемонические измерения (такие как осмысленность, целеустремленность и достоинство). Во время первой волны пандемии COVID-19 в разных странах наблюдалась разная степень тяжести пандемии и применялись разные уровни ограничительных мер. Например, в Китае, Италии и Испании был строгий

карантин и высокая степень тяжести пандемии в течение не менее двух месяцев. Ограничения привели к изменениям в различных образах жизни населения мира. Страх, стресс, чувство одиночества и/или экономические последствия, вызванные этой ситуацией, способствовали ухудшению физического и психического здоровья [2–4]. У населения отмечалась высокая частота симптомов тревоги, стресса или депрессии во время изоляции. Во время изоляции в период пандемии COVID-19 произошло ухудшение образа жизни с потенциальным негативным воздействием на здоровье из-за менее активного (малоподвижного) образа жизни, более высокой доступности пищи, частоты тяги или еды между приемами пищи, привычное потребление вредных продуктов, изменение времени приема пищи и снижение качества сна. Более того, социальное дистанцирование привело к потере режима дня и нерегулярного образа жизни с риском увеличения пищевой зависимости и переедания, а также изменения циркадного ритма [5–7]. Хронотип представляет собой межиндивидуальные различия, наблюдаемые в естественной склонности поведенческих проявлений по отношению к циклу свет – темнота, зафиксированному биологической конструкцией: последствия несовпадения социального и биологического времени из-за изменения социальных привычек, домашнего заточения и цикла свет – темнота предположительно влияет на психическое и физическое здоровье, ухудшая также вес и диету. Снижение сенсорных ощущений (чувства вкуса и запаха) может привести к тому, что люди не смогут оценить вкус пищи, что ограничивает получение удовольствия от приема пищи.

Цель исследования – анализ изменений в потреблении пищи и их влияния на качество жизни населения Дальневосточного федерального округа (ДФО) во время карантина, вызванного пандемией COVID-19, и анализ этих изменений в зависимости от возраста, пола и диагноза COVID-19.

Материалы и методы исследования

Добровольцы были отобраны с помощью метода снежного кома. Основными критериями включения добровольцев в исследование: возраст старше 18 лет; проживание в ДФО в период изоляции с марта по май 2020 г.; подписанная форма информированного согласия. Критериями исключения были: наличие субъективной амнезии или дефицита внимания; и наличие других заболеваний (кроме COVID-19), препятствовавших участию в повседневной жизни

в течение последних 5 месяцев. В исследовании приняли участие 172 добровольца. Далее выборка была разделена на две группы: первая группа (респонденты с диагностированным диагнозом COVID-19 (легкая стадия)) и вторая группа (респонденты не имеющие диагноза COVID-19). Конкретным критерием исключения из этой выборки была агевзия и/или anosmia из-за диагноза, отличного от COVID-19.

Основным инструментом исследования являлся опросник пищевого поведения взрослых: опросник, который оценивает пищевое поведение взрослых. Человек присваивает каждому пункту балл в соответствии со своим восприятием, ранжируя его следующим образом: (1) категорически не согласен, (2) иногда не согласен, (3) частично согласен, частично не согласен (4) иногда согласен и (5) полностью согласен. Вопросы сформулированы таким образом, что чем выше итоговый балл, тем лучше пищевое поведение участника. Анкета изменения образа жизни, который оценивает изменения в повседневной жизни. Данная анкета включала 31 вопрос (с множественным выбором, с одним выбором, числовой и открытый) по исходным данным (возраст, пол, почтовый индекс, образование, текущие условия работы, семейное положение, доход, наличие хронических заболеваний, частота инфекции COVID-19 среди родственников/друзей/самого себя, привычки курения, еженедельные часы физической активности, вес и рост) и изменения во время изоляции (вес, качество сна, физическая активность, потребление сигарет, аппетит, частота покупок и потребление продуктов питания, качество диеты и использования пищевых добавок). Анкета по оценке качества жизни. Анкета состоит из пяти параметров (подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль и/или дискомфорт, тревога и/или депрессия), оцениваемых по пяти уровням. Значения варьируются от 1 до 5, распределенные в следующем порядке: 1 – «нет проблем»; 2 – «легкие проблемы»; 3 – «умеренные проблемы»; 4 – «серьезные проблемы»; и 5 – «крайние проблемы». Чем выше балл, тем хуже качество жизни. Описательные данные представлены качественными переменными, а также средним значением и стандартным отклонением непрерывных переменных. Различия между группами были проанализированы с использованием теста Уилкоксона для связанных выборок по количественным переменным в каждой группе. Анализ результатов исследования проводился с использованием статистической программы SPSS Statistics 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования были установлены социально-демографические данные респондентов (таблица).

В результате анализа ответов на вопрос «Изменилось ли количество потребляемой Вами пищи за период самоизоляции?» было установлено, что 35 % респондентов первой

группы, употребляли такое же количество пищи, как обычно, по сравнению с 62 % второй группы (рис. 1).

При сравнении качества питания обеих групп установлено, что 19,2 % первой группы оценили свое питание как худшее (рис. 2), а 61,7 % заявили, что пропускали приемы пищи, поскольку не испытывали голода во время болезни (рис. 3).

Социально-демографические данные респондентов

Характеристика	1 группа	2 группа
Возраст		
от 18 до 29 лет	65,6	57,4
от 30 до 69 лет	32,8	40,7
старше 70 лет	1,6	1,9
Пол		
Мужчины	28,1	14,8
Женщины	71,9	85,2



Рис. 1. Динамика изменений потребления количества пищи (по мнению респондентов)



Рис. 2. Мнения респондентов об изменении качества пищи

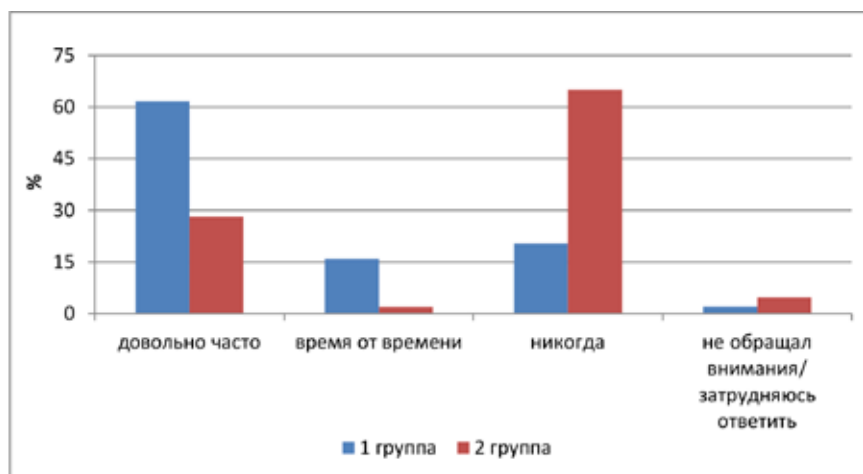


Рис. 3. «Пропускали ли Вы приемы пищи во время изоляции?»

В первой группе 15,9% заявили, что они не ели регулярно во время изоляции, по сравнению с 2% выборки второй группы. Кроме того, 46,9% первой группы отмечали, что выполняли меньше физических упражнений, чем обычно, а 22% не делали никаких физических упражнений. Напротив, 15% респондентов второй группы оценили свое питание как худшее, а 65% из них никогда не пропускали приемы пищи во время изоляции. Кроме того, 11% респондентов второй группы отмечали, что не занимались спортом, а 32% сообщили, что занимались спортом меньше.

В первой группе согласно проведенному опросу было установлено, что 91% чаще покупали свежие продукты и овощи до изоляции, а 50% – во время изоляции. При этом во второй группе было отмечено, что 95% респондентов чаще покупали свежие продукты и овощи до изоляции, а 63% – во время изоляции. Возможно, снижение частоты покупательской способности в отношении свежих фруктов и овощей напрямую связано со снижением реального дохода. В общей сложности 22% респондентов первой группы купили больше тортов, печенья и сладких или соленых закусок во время изоляции по сравнению с 1% до изоляции, тогда как во время изоляции это было 15% второй группы по сравнению с 2% до изоляции. Снижение потребления свежих продуктов и овощей и увеличение потребления ультрапереработанных продуктов, богатых сахарами, трансжирами и солью, свидетельствуют об ухудшении питательной ценности рациона.

Проведенный опрос показал, что 62,4% респондентов первой группы испытывали тревогу во время изоляции, по сравнению с 35,9% респондентов второй группы.

Что касается пищевых привычек в зависимости от возрастного диапазона, то группа лиц в возрасте 30 лет и старше показала значительно худшие результаты во время изоляции, чем группа в возрасте от 18 до 29 лет. Были обнаружены незначительные различия в показателях потребления пищи в зависимости от региона проживания. До пандемии показатели в северной и центральной части ДВО были одинаковыми, а на юге – выше. Однако эти различия не были значительными во время изоляции. Что касается физической активности, то показатели потребления пищи до пандемии и во время изоляции были одинаковыми.

Что касается анализа данных по полу, мы заметили, что до пандемии у мужчин потребление пищи было значительно хуже, чем у женщин. Во время карантина эти различия уже не были значимыми.

Заключение

Наше исследование показывает, что потребление пищи может предсказать показатели качества жизни человека. Мы выявили возможные факторы, связанные с ухудшением питания во время пандемии, такие как диагноз COVID-19, пожилой возраст и недостаток физической активности. В этой области было выявлено мало доказательств, поэтому необходимы дальнейшие исследования для подтверждения результатов, полученных в настоящей работе, с большим размером выборки. Однако это может быть достигнуто только в будущих ситуациях социальной изоляции. Хотя это исследование показало значительную связь между приемом пищи и качеством жизни, необходимы дальнейшие исследования влияния COVID-19 на питание и качество жизни, чтобы заложить основу для профилак-

тики пищевых привычек и, в свою очередь, для улучшения качества жизни.

В качестве практических рекомендаций, основанных на наших выводах, мы считаем необходимым осуществлять ежедневное и еженедельное планирование питания, желательно под руководством специалиста по питанию и диетологии. Однако мы понимаем, что такой вариант не всегда возможен, поэтому мы даем общие рекомендации, согласующиеся с конкретными рекомендациями международных организаций. Мы рекомендуем употреблять достаточное количество питьевой воды (1,5–2 л/день), потребление фруктов и овощей не менее пяти раз в день, построение красочной тарелки, стимулирующей зрение в ущерб возможной аффектации вкуса и запаха, и выбор цельных зерен вместо рафинированных злаков. В отношении белковой пищи потребление бобовых, рыбы и белого мяса предпочтительнее красного мяса и пресервов. Кроме того, конечно, следует выбирать здоровые жиры, такие как орехи или оливковое масло холодного отжима, и ограничивать ультрапереработанные продукты, богатые сахарами, трансжирами и солью. Чтобы это здоровое потребление пищи было реализовано, необходимо было бы подчеркнуть важность принятия решений во время покупки продуктов питания с помощью таких стратегий, как предварительная подготовка списка покупок, совершение покупок в то время, когда человек не чувствует голода и/или беспокойства, или совершение покупок в овощных, рыбных или мясных лавках на местных рынках, а не в крупных супермаркетах с большим количеством ультрапереработанных продуктов. Во время самоизоляции не всегда было возможно делать покупки на рынке, поэтому можно рассмотреть возможность плановой покупки здоровой пищи в интернете. Наконец, на структурном уровне государственным учреждениям необходимо проводить большее количество кампаний по повышению осведомленности о здоровом питании, которые способствуют улучшению рациона питания общества. Наконец, это исследование показывает, как не только предыдущий диагноз COVID-19, но также возраст и уровень физической активности человека могут влиять на потребление пищи и поведение, предоставляя информацию, которую необходимо учитывать при разработке специализированных программ.

Стоит отметить, что это исследование имеет следующие ограничения: во-первых,

мы не можем исключить систематическую ошибку из-за самоотчетных ответов; во-вторых, мы не исследовали связь между образом жизни и психологическим дистрессом. Поощрение сохранения выбора здоровой пищи, регулярного приема пищи, практики физической активности в домашних условиях должно стать способом информирования населения о необходимости сохранения здорового состояния. Пропаганда правильного образа жизни важна для охраны здоровья, но еще более важной она становится в случае принудительного содержания в домашних условиях. Поощрение сохранения выбора здоровой пищи, регулярного приема пищи, практики физической активности в домашних условиях должно стать способом информирования населения о необходимости сохранения здорового состояния. Стоит больше информировать население о том, как вести правильный образ жизни с помощью поддержки на основе видео или приложений, а также нецифровых каналов (таких как телевидение, газеты, журналы, плакаты и листовки), чтобы охватить также менее технологичные слои населения.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Вступительное слово Генерального директора ВОЗ на брифинге для СМИ по COVID-19. 11 марта 2020 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19> (дата обращения: 18.08.2022).
2. Пискунова А.В., Кольченко Е.С., Квасов А.Р., Машдиева М.С. Особенности питания при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в условиях самоизоляции и карантина // Актуальные вопросы гигиены на современном этапе: материалы 3-й научно-практической конференции Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 18 декабря 2020 г.). Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет, 2020. С. 53–58.
3. Bykybaeva S.A., Kozhakhmetova A.N., Beisbekova A.K. Features of morbidity and nutrition among students during the COVID-19 pandemic. Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2020. No. 4. P. 597–599.
4. Петросян Э.А., Каниюков В.Н. Гендерные различия оценки качества жизни пациентов с офтальмопатологией по ВОЗ КЖ-100 // Практическая медицина. 2013. № 1–3 (70). С. 66–70.
5. Maffoni S. Lifestyle changes and body mass index during COVID-19 pandemic lockdown: an Italian online-survey. Nutrients. 2021. Vol. 13. No. 4. P. 1117.
6. Пилат Т.Л., Алексеенко С.Н., Крутова В.А. Проблемы питания больных COVID-19-вирусной инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений // Медицинский совет. 2021. № 4. С. 144–154.
7. García-de-Miguel M., Huertas-Hoyas E., Pérez-Corralles J., Rodríguez-Rivas C., García-Bravo C., García-Bravo S., Camacho-Montaño L.R. Food Intake Changes and Their Impact on Quality of Life in Spanish Citizens with and without COVID-19 during Lockdown. Healthcare. 2022. No. 10. P. 1414.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616-006.04

ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОМ РАКЕ

Бургоева М.Н., Ажымаматова Ж.Т.

Ошский государственный университет, Ош, e-mail: bminovar1978@mail.ru

Гинекологический рак включает в себя злокачественные опухоли шейки матки, тела матки, вульвы и яичников. В последние годы в мире наблюдается рост гинекологического рака. Среди онкогинекологических заболеваний на первом месте находится рак шейки матки, заболеваемость которым наиболее высока в бедных странах, что обусловлено отсутствием скрининговых мероприятий. Течение болезни и лечение рака шейки матки сопровождается значительными и грозными осложнениями со стороны различных органов и систем, в том числе психологического статуса. Среди этих нарушений тревога и депрессия занимают особое место. Тревога и депрессия являются распространенными эмоциональными расстройствами, которые испытывают женщины во время лечения гинекологического рака. Это часто оказывает опасное воздействие на физическое и психическое здоровье и может повлиять на качество жизни. В данном литературном обзоре рассмотрены некоторые аспекты депрессии и тревоги, которые возникают при лечении гинекологического рака. Показано, что социальная поддержка является мощным инструментом, который может смягчать последствия сложных жизненных стрессоров и снижать частоту расстройств настроения, и, следовательно, ей следует придавать большее значение в области лечения рака. При совместной поддержке членов семьи и медицинских работников больным раком будет легче справляться с недостатками своего состояния.

Ключевые слова: депрессия, тревога, гинекологический рак, качество жизни, социальная поддержка

ANXIETY AND DEPRESSION IN GYNECOLOGICAL CANCER

Bugaeva M.N., Azhymamatova Zh.T.

Osh State University, Osh, e-mail: bminovar1978@mail.ru

Gynecological cancer includes malignant tumors of the cervix, uterine body, vulva and ovaries. In recent years, there has been an increase in gynecological cancer in the world. Among oncogynecological diseases, cervical cancer is in the first place, the incidence of which is highest in poor countries, which is due to the lack of screening measures. The course of the disease and treatment of cervical cancer is accompanied by significant and formidable complications from various organs and systems, including psychological status. Among these disorders, anxiety and depression occupy a special place. Anxiety and depression are common emotional disorders experienced by women during gynecological cancer treatment. This often has a dangerous impact on physical and mental health and can affect the quality of life. This literature review examines some aspects of depression and anxiety that arise in the treatment of gynecological cancer. It has been shown that social support is a powerful tool that can mitigate the effects of difficult life stressors and reduce the frequency of mood disorders, and, therefore, it should be given greater importance in the field of cancer treatment. With the support of the joint efforts of family members and medical professionals, it will be easier for cancer patients to cope with the shortcomings of their condition.

Keywords: depression, anxiety, gynecological cancer, quality of life, social support

Тревога и депрессия являются распространенными эмоциональными расстройствами, которые испытывают женщины во время лечения гинекологического рака [1–3]. Это часто оказывает опасное воздействие на физическое и психическое здоровье и может повлиять на качество жизни [4]. Тревога и депрессия также являются одними из актуальных психосоциальных проблем у больных гинекологическим раком (шейки, тела матки и яичников) [5, 6]. В этом отношении не только медикаментозное лечение, но и социальная поддержка должна быть ключевым инструментом в борьбе пациентов с различными факторами риска как важный вклад в их благополучие [7–9].

Целью настоящего обзора явилось изучение распространенности тревоги и депрессии при гинекологическом раке.

Материалы и методы исследования

Проведен обзор литературы поиск по терминам «тревога», «депрессия», «гинекологические онкологические заболевания», «качество жизни», «социальная поддержка» в MEDLINE, PUBMED и др. для соответствующих статей, опубликованных в период с 2010 по 2021 г. Использованы реестры онкогинекологического рака и онлайн-источники для получения международных описательных эпидемиологических данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Для снижения симптомов тревоги и депрессии проводятся различные мероприятия по психологической коррекции и реабилитации больных с гинекологическим раком. Например, в мире имеются сведения

о положительном влиянии музыкотерапии, арт-терапии, мышечной релаксации, специальной диетотерапии и других способах, направленных на уменьшение депрессии и тревоги [10, 11].

В перекрестном корреляционном исследовании были изучены факторы, влияющие на тревожность, депрессию, социальную поддержку и качество жизни у женщин с гинекологическим раком. В общей сложности 111 женщин с гинекологическим раком, проходящих лечение в медицинском центре в центральной части Тайваня, были отобраны в качестве испытуемых с использованием удобной выборки. Для сбора данных использовались опросник по демографическим характеристикам (Краткий опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения Тайваньской версии (WHOQOL-BREF – Тайваньская версия), Международный список оценки поддержки (ISEL) и шкала тревоги и депрессии в больнице (HADS). Из 111 испытуемых 41,4% и 24,3% имели склонность к тревоге и депрессии соответственно и умеренный показатель качества жизни (среднее значение = 3,46; SD (standard deviation) = 0,73). Область физического здоровья имела самый высокий средний балл качества жизни (14,93; SD = 2,24), за которым следовали здоровье окружающей среды (14,76; SD = 1,97), социальные отношения (14,13; SD = 2,33) и психологическое здоровье (13,92; SD = 2,44). Тревога, депрессия, семейное положение и социальная поддержка, соответственно, объясняли 18,5–37,0% от общего разброса показателей качества жизни. Из четырех областей качества жизни, изученных в этом исследовании, тревога была наиболее значимым предиктором качества жизни [12]. Также другие авторы рекомендуют, чтобы медицинские работники усилили раннюю оценку тревожности, депрессии и социальной поддержки у женщин с гинекологическим раком. Кроме того, в этих случаях следует повысить чувствительность к эмоциональному состоянию. Медицинские работники должны обеспечивать уход, поддержку и своевременное завершение направления. Наконец, психологическая и социальная поддержка и связанные с ней вмешательства должны предоставляться на основе потребностей пациента для поддержания качества жизни [13–15].

Целью исследования Gul Pinar и др. (2012) была оценка взаимосвязи между социальной поддержкой и уровнем тревоги, депрессии и качеством жизни турецких женщин с гинекологическим раком. В больнице в Турции 187 женщин с диагнозом

гинекологический рак составили удобную выборку и заполнили 4 инструмента для исследования в поперечном разрезе. Были обнаружены статистически значимые корреляции между типом воспринимаемой социальной поддержки, качеством жизни, тревожностью и депрессией ($p < 0,001$). Хотя высокая социальная поддержка была связана с повышением качества жизни, она также была связана со снижением уровня тревожности и депрессии. Это исследование показало, что тип воспринимаемой социальной поддержки пациентами с раком оказывал значительное влияние на депрессию, тревогу и качество жизни. Последствия для практики: социальная поддержка является мощным инструментом, который может смягчать последствия сложных жизненных стрессоров и снижать частоту расстройств настроения, и, следовательно, ей следует придавать большее значение в области лечения рака. При совместной поддержке членов семьи и медицинских работников больным раком будет легче справляться с недостатками своего состояния [16].

Общеизвестно, что частота рака шейки матки высокая в странах с низким экономическим развитием, а также в определенных этнических группах. Рак в целом является основной причиной смерти среди женщин из числа американских индейцев и уроженцев Аляски, и депрессивные симптомы связаны с более высокой смертностью, но исследования депрессивных симптомов у больных раком именно в этой популяции недостаточно описаны. Поэтому Soonhee Roh и др. (2019) изучили факторы риска, связанные с депрессивными симптомами у женщин из числа американских индейцев, перенесших рак. Они изучили взаимосвязь между неблагоприятным анамнезом, состоянием здоровья и социальной поддержкой у женщин с депрессивными симптомами, перенесших рак в районе Северной равнины. Они использовали метод поперечного сечения с целенаправленной выборкой 73 женщин, перенесших рак (в возрасте 18 лет и старше) в период с июня 2014 по февраль 2015 г. Иерархическая множественная регрессия использовалась для тестирования трех наборов переменных в отношении симптомов депрессии: (1) социально-демографические данные, (2) факторы риска и (3) защитные факторы (психологическая устойчивость и социальная поддержка). Примерно у 47% участников были явные симптомы депрессии. Депрессивные симптомы были обратно пропорционально связаны с ощущением здоровья, психологической устойчивостью

и социальной поддержкой. Эти результаты поддерживают положение о том, что необходима социальная поддержка среди больных раком пациенток, а также выживших от злокачественной опухоли [17].

Xing Liu и др. (2022) оценили влияние терапии выразительными искусствами в сочетании с прогрессивным расслаблением мышц после музыки на психическое здоровье (тревогу и надежду) у пациентов с гинекологическими злокачественными новообразованиями, перенесших операцию. Это было неслучайное контролируемое исследование. Анализируемые пациенты (основная группа) имели первичную или рецидивирующую гинекологическую злокачественную опухоль, которую планировалось лечить хирургическим путем. Контрольная группа состояла из пациенток, которым сеансы арт-терапии не проводились. Вмешательство состояло из трех сеансов терапии в предоперационный, послеоперационный периоды и перед выпиской из стационара. Все пациенты заполнили три вопросника, включая Больничную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depression Scale – HADS), Индекс Херта Хоупа (Herth Hope Index – HPI) и список состояния тревоги (State Anxiety Inventory – SAI). В общей сложности было зарегистрировано 116 пациентов, и 110 были включены в окончательный анализ. Не было обнаружено групповых различий в показателях ННН между участниками вмешательства и контрольной группой (d Козна = 0,19, $P = 0,31$), хотя наблюдалось существенное улучшение показателей ННН в основной группе, по сравнению с контрольной. Наблюдалось статистически значимое улучшение SAI в основной группе в дооперационном периоде, по сравнению с послеоперационным (d Козна = -0,23, $P = 0,002$). Однако никаких различий не наблюдалось в момент перед выпиской (d Козна = -0,09, $P = 0,118$). В целом опросник показал, что 52 (98%) пациента считают, что арт-терапия приносит пользу [18].

Целью исследования Sara Wiswell и др. (2019) была оценка влияния арт-терапии на качество жизни (КЖ) у пациенток с гинекологическим раком, получавших химиотерапию. Это было проспективное, нерандомизированное, пилотное исследование. Подходящие пациенты имели первичную или рецидивирующую гинекологическую злокачественную опухоль, которую планировалось лечить не менее чем шестью циклами химиотерапии в течение 18 недель. Вмешательство состояло из пяти сеансов арт-терапии во время химиотерапии. Пациенты заполняли анкету Функциональной

оценки общей терапии рака (FACT-G) до начала химиотерапии и снова по завершении пятого сеанса. Различия между оценками FACT-G были исследованы с помощью парных t -тестов. Увеличение среднего балла FACT-G указывало на улучшение качества жизни. На каждом сеансе пациенты заполняли отдельную дополнительную анкету, чтобы субъективно оценить пользу сеанса и выразить свой опыт применения арт-терапии. В исследование были включены 24 пациента. Не завершили исследование 8 человек, оставив 16 пациентов, подлежащих оценке. Средний балл FACT-G до химиотерапии составил 82,3 (95% ДИ: 75,5; 89,2), а после арт-терапии – 78,6 (95% ДИ: 71,7; 85,5). Среднее изменение качества жизни составило 3,7 балла (95% ДИ: -10,7; 3,2, $p = 0,270$). Дополнительная анкета показала, что 15 из 16 пациентов отметили, что арт-терапия приносит пользу на каждом сеансе. Показатели FACT-G существенно не изменились в течение курса химиотерапии у пациенток с гинекологическими онкологическими заболеваниями, получавших арт-терапию. Несколько опубликованных исследований показали, что химиотерапия связана со снижением качества жизни. Эти результаты показывают, что арт-терапия может помочь предотвратить или смягчить это снижение [19].

Арт-терапия может улучшить физическое, психическое и эмоциональное благополучие людей для различных целей. Методы арт-терапии положительно влияют на средний мозг, лимбическую систему и кору головного мозга, которые являются различными частями мозга. Трехмерные скульптуры, керамика и инсталляции способствуют развитию двигательной активности и движений. Использование материалов с разными тканями и разных цветов, размеры и формы для таких работ максимально повышают эффективность. Эти виды художественной деятельности, выполняемые с трехмерным восприятием, могут помочь как поддержать физическое исцеление, так и способствовать психологическому исцелению. Художественные действия, связанные с использованием различных трехмерных материалов, обеспечивают исцеление, стимулируя различные чувства; а с другой стороны, могут играть активную роль в повышении осведомленности, что очень важно для онкологических больных. Исследования показывают, что метод терапии, основанный на осознании, способствует исцелению в процессе лечения онкологических больных, воздействуя на стресс и другие психологические расстройства.

Арт-терапия с использованием различных техник помогает онкологическим больным справиться с проблемами, с которыми они обычно сталкиваются, такими как негативные чувства и мысли, стрессовые расстройства, хроническая гиперактивность, проблемный поведенческий паттерн, дефицит внимания и памяти. E.B. Elimimian и др. (2020) стремились определить способность пилотной программы арт-терапии улучшить физическое, психическое и эмоциональное благополучие онкологических больных. Пациенты различных этнических групп, получающие химиотерапию, в возрасте 18 лет и старше, с определенными злокачественными опухолями, в том числе гинекологическим раком на разных стадиях, приняли участие в пилотном исследовании с использованием четырех визуальных аналоговых шкал (ВАШ). Критерии оценки по ВАШ определялись по шкале 0–10 (по возрастанию симптомов, 10 – наихудший). Были оценены следующие параметры: 1) боль, 2) эмоциональный стресс, 3) депрессия и 4) тревога. Участникам было предложено заполнить анкеты до лечения, после лечения и через 48–72 ч наблюдения, а также после часового сеанса арт-терапии. Первичные конечные точки включали изменения после вмешательства по сравнению с исходным уровнем в четырех показателях ВАШ. В пилотной выборке ($n = 50$) у 44% был рак молочной железы, у 22% рак желудочно-кишечного тракта, у 18% гематологические злокачественные новообразования и у 20% были другие злокачественные новообразования. Снижение всех показателей ВАШ было отмечено сразу после лечения, но оставалось низким только для боли и депрессии, а не для эмоционального расстройства и беспокойства при последующем наблюдении. Наблюдалась значительная разница между показателями депрессии по ВАШ у латиноамериканцев (32%) по сравнению с неиспаноязычными (56%) ($p = 0,009$) на исходном уровне. Однако, по сравнению с неиспаноязычными, латиноамериканцы демонстрировали более высокий уровень депрессии после арт-терапии ($P = 0,03$) и в течение интервалов наблюдения ($p = 0,047$). В целом арт-терапия снизила эмоциональный стресс, депрессию, тревогу и боль у всех онкологических больных на всех этапах обследования. В то время как показатели депрессии были выше до вмешательства у испаноязычных пациентов. Также было отмечено, что испаноязычные пациенты со временем отмечали более выраженное улучшение показателей депрессии от арт-терапии,

по сравнению с пациентами, не являющимися испаноязычными. Авторы резюмировали, что поиск простых, эффективных терапевтических вмешательств, помогающих облегчить страдания онкологических больных, важен для обеспечения клинической эффективности лечения и улучшения качества жизни [20].

В исследовании Dham Ho и др. (2021) была поставлена цель определить, различаются ли бессонница, тревога и депрессия в зависимости от типа гинекологического рака или рака молочной железы. С 7 сентября 2011 года по 14 июля 2015 года в это исследование были включены 232 пациента, у которых впервые был диагностирован гинекологический рак или рак молочной железы. Тяжесть бессонницы, тревоги и депрессии измерялась с помощью шкалы самооценки Национального онкологического центра (NCC-PSI) при первом амбулаторном посещении после операции. Для определения того, какой диагноз был связан со значительными уровнями симптомов, был использован многомерный логистический регрессионный анализ. Пациенты с раком яичников и раком молочной железы сообщали о более тяжелой бессоннице и проблемах с повседневной жизнью по сравнению с пациентами раком шейки матки. Тревожные симптомы были более выраженными у больных раком молочной железы, чем у больных раком шейки матки, и степень вмешательства в повседневную жизнь была серьезной. Наконец, по сравнению с пациентами раком шейки матки, пациенты раком яичников и раком молочной железы сообщали о более тяжелой депрессии, и их повседневная жизнь нарушалась чаще. Многие женщины, больные раком, испытывают дистресс, но не обращаются за специализированной помощью. Авторы полагают, что необходим психиатрический подход на ранних стадиях диагностики рака, который потребует преодоления стигм психических заболеваний и рака [21].

Согласно статистике рака в Корее уровень заболеваемости раком у женщин постоянно растет с 1999 г., на 6,6; 5,3 и 1,9% при раке молочной железы, раке матки и раке яичников соответственно. В то же время, с развитием современной медицины, выживаемость этих женщин, больных раком, продолжает увеличиваться; относительная выживаемость при раке молочной железы, раке матки, раке яичников и раке шейки матки возросла до 14,0; 5,3; 4,8% и 1,9% соответственно [8]. Поэтому возникла необходимость проведения различных мероприятий у женщин, перенесших

рак, для адаптации к социальным факторам жизни. В частности, растет понимание того, что психическое здоровье онкологических больных достаточно важно, чтобы влиять не только на качество жизни, но и на соблюдение режима лечения рака и в конечном счете на выживаемость. Все чаще подчеркивается необходимость психиатрической оценки и ведения этих пациентов [22].

Психологические трудности онкологических больных в процессе диагностики и лечения являются актуальной проблемой и требуют индивидуализированного подхода. Возникающий на фоне лечения дистресс относится к многомерным и неприятным эмоциональным переживаниям, которые мешают способности пациента эффективно справляться с лечением рака. Предыдущие исследования показали, что около 30% больных раком молочной железы и гинекологическими злокачественными новообразованиями жалуются на дистресс и что существует высокий риск развития тревожных расстройств или депрессии, особенно в первый год после постановки диагноза рака. При этом многие онкологические больные испытывают психологический стресс, включающий такие симптомы, как бессонница, тревога и депрессия во время курса лечения [23, 24].

Причина, по которой больные раком страдают от тяжелого психологического стресса, заключается в том, что данный стресс вызван болевым синдромом и возможностью фатального исхода [25, 26].

Заключение

Поиск простых, эффективных терапевтических вмешательств, помогающих облегчить страдания онкологических больных, важен для обеспечения клинической эффективности лечения и улучшения качества жизни. Экспрессивная арт-терапия в сочетании с прогрессивным расслаблением мышц под музыку может оказать определенное влияние на облегчение периоперационной тревоги у пациентов с гинекологическими злокачественными новообразованиями. Поэтому срочно необходимы дальнейшие соответствующие исследования с большими выборками и многоцентровыми исследованиями, чтобы обеспечить надежную научно обоснованную основу для периоперационной психологической помощи пациентам с гинекологическими злокачественными новообразованиями и способствовать быстрому выздоровлению пациентов. Рекомендуется провести дальнейшие исследования арт-терапии для изучения влияния индивидуальных арт-терапевтических вмешательств на духовное благополучие паци-

ентов с гинекологическими злокачественными новообразованиями на всех этапах комплексного лечения.

Список литературы

1. Yueh-Chen Yeh, Sheau-Feng Huang, Chien-Hsing Lu. Correlation Among Anxiety, Depression, and Quality of Life in Women With Gynecologic Cancer. *Hu Li Za Zhi*. 2019. Vol. 66 (6). P. 43–53. DOI: 10.6224/JN.201912_66(6).07.
2. Mausbach B.T., Decastro G., Schwab R.B., Tiamson-Kassab M., Irwin S.A. Healthcare use and costs in adult cancer patients with anxiety and depression. *Depression and Anxiety*. 2020. Vol. 37 (9). P. 908–915. DOI: 10.1002/da.23059.
3. Swartzman S., Booth J.N., Munro A., Sani F. Posttraumatic stress disorder after cancer diagnosis in adults: A meta-analysis. Swartzman S., Booth J.N., Munro A., Sani F. *Depression and Anxiety*. 2017. Vol. 34 (4). P. 327–339. DOI: 10.1002/da.22542.
4. Li Y., Li X., Hou L., Cao L., Liu G., Yang K. Effectiveness of dignity therapy for patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Depression and Anxiety*. 2020. Vol. 37 (3). P. 234–246. DOI: 10.1002/da.22980.
5. Weber D., O'Brien K. Cancer and Cancer-Related Fatigue and the Interrelationships With Depression, Stress, and Inflammation. *Journal Evidence Based Complementary Alternative Medicine*. 2017. Vol. 22 (3). P. 502–512. DOI: 10.1177/2156587216676122.
6. Smith L., Il Shin J., McDermott D., Jacob L., Barnett Y., López-Sánchez G.F., Veronese N., Yang L., Soysal P., Oh H., Grabovac I., Koyanagi A. Association between food insecurity and depression among older adults from low- and middle-income countries. *Depression and Anxiety*. 2021. Vol. 38 (4). P. 439–446.
7. Wang J., Wang Y., Xu X., Peng S., Xu F., Liu P. Use of Various Doses of S-Ketamine in Treatment of Depression and Pain in Cervical Carcinoma Patients with Mild / Moderate Depression After Laparoscopic Total Hysterectomy. *Medical Science Monitoring*. 2020. Vol. 22. No.26:e922028. DOI: 10.12659/MSM.922028.
8. Doubova S.V., Pérez-Cuevas R. Association of supportive care needs and quality of patient-centered cancer care with depression in women with breast and cervical cancer in Mexico. *Psychooncology*. 2021. Vol. 30 (4). P. 591–601. DOI: 10.1002/pon.5608.
9. Liu X., Yuan K., Ye X., Liu R. Proposing a novel care program: reminiscence therapy involved care for anxiety, depression, and quality of life in postoperative cervical cancer patients. *Irish Journal of Medical Science*. 2021. Vol. 30. DOI: 10.1007/s11845-021-02728-7.
10. Zhao H., Zhao Z., Chen C. Prevalence, risk factors and prognostic value of anxiety and depression in cervical cancer patients underwent surgery. *Translational Cancer Research*. 2020. Vol. 9 (1). P. 65–74. DOI: 10.21037/ter.2019.11.04.
11. Shi Y., Cai J., Wu Z., Jiang L., Xiong G., Gan X., Wang X. Effects of a nurse-led positive psychology intervention on sexual function, depression and subjective well-being in postoperative patients with early-stage cervical cancer: A randomized controlled trial. *International Journal Nurse Study*. 2020. Vol. 111. P. 103768. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103768.
12. Shyu I.L., Hu L.Y., Chen Y.J., Wang P.H., Huang B.S. Risk factors for developing depression in women with cervical cancer: a nationwide population-based study in Taiwan. *International Journal Womens Health*. 2019. Vol. 8. No. 11. P. 135–141. DOI: 10.2147/IJWH.S193003. eCollection 2019.
13. Ho D., Kim S.Y., Kim S.I., Kim S.Y., Lim W.J. Insomnia, Anxiety, and Depression in Patients First Diagnosed With Female Cancer. *Psychiatry Investigation*. 2021. Vol. 18 (8). P. 755–762. DOI: 10.30773/pi.2021.0090.
14. Vistad I., Lindemann K., Bentzen A.G., Dahl A.A., Steen R., Kiserud C. Preferences for follow up in long-term survivors after cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020. Vol. 99 (9). P. 1253–1259. DOI: 10.1111/aogs.13855.

15. Bae H., Park H. Sexual function, depression, and quality of life in patients with cervical cancer. *Support Care Cancer*. 2016. Vol. 24 (3). P. 1277–83. DOI: 10.1007/s00520-015-2918-z.
16. Gul Pinar, Seyda Okdem, Lale Buyukgonenc, Ali Ayhan. The relationship between social support and the level of anxiety, depression, and quality of life of Turkish women with gynecologic cancer *Cancer Nursing*. 2012. Vol. 35 (3). P. 229–235. DOI: 10.1097/NCC.0b013e31822c47bd.
17. Soonhee Roh, Catherine E. Burnette, Yeon-Shim Lee, Jarod T Giger, R Turner Goins, Daniel G. Petereit, Michael J. Lawler, Kyoung Hag Lee MSW. Identifying risk and protective factors related to depressive symptoms among Northern Plains American Indian women cancer survivors. *Women Health*. 2019. Vol. 59 (6). P. 646–659. DOI: 10.1080/03630242.2018.1544965.
18. Xing Liu, Jian-Hua Ren, Sha-Sha Jiang, Yan Tan, Se-Ge Ma, Yan Huang. Expressive Arts Therapy Combined with Progressive Muscle Relaxation following Music for Perioperative Patients with Gynecological Malignancies: A Pilot Study. *Evidence Based Complement Alternative Medicine*. 2022. Vol. 29. P. 2022. DOI: 10.1155/2022/6211581.
19. Sara Wiswell, Jeffrey G. Bell, Jennifer McHale, John O. Elliott, Kellie Rath, Aine Clements. The effect of art therapy on the quality of life in patients with a gynecologic cancer receiving chemotherapy *Gynecologic Oncology*. 2019. Vol. 152 (2). P. 334–338. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.11.026.
20. Elimimian E.B., Elson L., Stone E., Butler R.S., Doll M., Roshon S., Kondaki C., Padgett A., Nahleh Z.A. Correction to: A pilot study of improved psychological distress with art therapy in patients with cancer undergoing chemotherapy. *Biological Medical Central Cancer*. 2020. Vol. 20. No. 20 (1). P. 1125. DOI: 10.1186/s12885-020-07643.
21. Dham Ho, Sun-Young Kim, Soo In Kim, Sung-Youn Kim, Weon-Jeong Lim. Insomnia, Anxiety, and Depression in Patients First Diagnosed With Female Cancer. *Psychiatry Investigation*. 2021. Vol. 18 (8). P. 755–762. DOI: 0.30773/pi.2021.0090.
22. Hong S., Won Y.J., Park Y.R., Jung K.W., Kong H.J., Lee E.S. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2017. *Cancer Research Treatment*. 2020. Vol. 52. P. 335–350.
23. Boyes A.W., Girgis A., D'Este C.A., Zucca A.C., Lecaethelinais C., Carey M.L. Prevalence and predictors of the short-term trajectory of anxiety and depression in the first year after a cancer diagnosis: a population-based longitudinal study. *Journal Clinical Oncology*. 2013. Vol. 31. P. 2724–2729.
24. Holland J.C., Andersen B., Breitbart W.S., Buchmann L.O., Compas B., Deshields T.L., et al. Distress management. *Journal National Comprehensive Cancer Network*. 2013. Vol. 11. P. 190–209.
25. Shim E.J., Hahm B.J., Yu E.S., Kim H.K., Cho S.J., Chang S.M., et al. Development and validation of the National Cancer Center Psychological Symptom Inventory. *Psychooncology*. 2017. Vol. 26. P. 1036–1043.
26. Anuk D., Özkan M., Kizir A., Özkan S. The characteristics and risk factors for common psychiatric disorders in patients with cancer seeking help for mental health. *Biological Medical Central Psychiatry*. 2019. Vol. 19. P. 269.

УДК 616.8-091.8

НЕЙРОН-АСТРОЦИТАРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В НОРМЕ И ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Василенко С.А., Говоруха Д.А., Кауров М.М.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: dima.govorukha.01@mail.ru

Данная статья посвящена нейрон-астроцитарным взаимодействиям в головном мозге человека в норме и при нейродегенеративных заболеваниях (в частности, при болезни Альцгеймера). Нейроглия позвоночных (термин был введен в 1846 г. немецким ученым Рудольфом Вирховым) представлена морфологически и функционально различными типами клеток, при этом глия центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС) различна. Современные исследования показали, что глия составляет примерно половину клеток ЦНС и является не просто статическим компонентом ткани. В классической гистологии долгое время глиальные клетки рассматривались как вспомогательные и занимающие не более 40% объема ЦНС. В последние годы большей частью мирового ученого сообщества астроциты были признаны активными участниками модуляции синаптической передачи и синаптической пластичности. Более того, было установлено, что эти клетки непосредственно вовлечены в обработку информации в мозге. Разнообразные функции глиальных клеток организуют, по сути, все аспекты формирования и функционирования нервной системы человека. Появляющиеся каждый день данные свидетельствуют о том, что в условиях болезни метаболические изменения в глиальных клетках могут вызывать дисфункцию нейронов, указывая на важность нейрон-глиальных взаимодействий и необходимость их детального и тщательного исследования.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, нейроны, астроциты, ЦНС, маркеры, белок

NEURON-ASTROCYTE INTERACTIONS IN NORM AND IN ALZHEIMER'S DISEASE

Vasilenko S.A., Govorukha D.A., Kaurov M.M.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, e-mail: dima.govorukha.01@mail.ru

This article is devoted to neuron-astrocyte interactions in the human brain in norm and in neurodegenerative diseases (in particular, Alzheimer's disease). Vertebrate neuroglia (the term was introduced in 1846 by the German scientist Rudolf Virchow) are represented morphologically and functionally by different cell types, with the central (CNS) and peripheral nervous system (PNS) glia being different. Modern studies have shown that glia make up about half of the CNS cells and are not just a static component of the tissue. In classical histology, for a long time, glial cells were considered to be auxiliary and occupying no more than 40% of the CNS volume. In recent years, astrocytes have been recognized by most of the world scientific community as active participants in modulation of synaptic transmission and synaptic plasticity. Moreover, these cells have been found to be directly involved in information processing in the brain. The diverse functions of glial cells organize, in fact, all aspects of the formation and functioning of the human nervous system. Emerging evidence every day suggests that metabolic changes in glial cells can cause neuronal dysfunction under disease conditions, pointing to the importance of neuron-glial interactions and the need for detailed and thorough investigation.

Keywords: Alzheimer's disease, neurons, astrocytes, CNS, markers, protein

Традиционно считается, что астроцитарная глия осуществляет опорную, разграничительную и метаболическую функции. При этом известно, что глиальные клетки занимают около половины объема головного мозга (ГМ), в 5–10 раз превышая число нейронов. В последние десятилетия накопились доказательства того, что нейроглия, в первую очередь астроцитарная, не только играет важную роль в развитии мозга, гомеостазе и метаболической поддержке, но также является активным модулятором синаптической передачи, обуславливающим синаптическую пластичность [1].

Астроглия связана с нейронами посредством сигнальных молекул, формируя сложную сеть нейрон-глиальных взаимодействий. Метаболические изменения

в астроцитарных клетках могут вызывать структурные и функциональные изменения нейронов, что указывает на участие астроглии в патофизиологии неврологических расстройств [2].

Цель исследования – детально изучить нейрон-астроцитарные взаимодействия в головном мозге человека в норме и при патологии, показать, что астроциты способны осуществлять передачу сигналов нейронной активности, которые позволяют головному мозгу качественно обрабатывать поступающую информацию при решении различных когнитивных задач.

Материалы и методы исследования

В работе применялись метод сплошной выборки, описательный метод.

Результаты исследования и их обсуждение

Глава 1. Популяции и специфические маркеры клеток астроглии

Астроциты (А) – отростчатые клетки со светлым овальным ядром, цитоплазмой с умеренным развитием органелл и многочисленными гранулами гликогена. В теле и отростках локализуются промежуточные филаменты, представленные виментином, нестином и глиальным фибриллярным кислым белком (GFAP). Наиболее общим признаком А является наличие двух типов контактных участков: с нейронами (в области синапсов в сером веществе и с аксоном в белом веществе) и кровеносной системой или стенками желудочков мозга [3]. Выделяют два основных типа А: протоплазматические и фиброзные.

Протоплазматические А являются наиболее распространенным типом в головном мозге человека, они расположены во всех слоях начиная с II по VI и имеют сильно ветвящиеся отростки длиной около 100 мкм, имеющие характерную «кустообразную» морфологию. Каждый А занимает собственное пространство с небольшим перекрытием с соседними клетками, охватывая тела нейронов, синапсы и кровеносные сосуды в своей окрестности. Объем протоплазматических А человека увеличен в 16,5 раза по сравнению с их аналогами у грызунов. В то время как А грызунов могут покрывать от 20 000 до 120 000 синапсов, один протоплазматический А человека может обеспечить покрытие от 270 000 до 2 миллионов синапсов. Таким образом, человеческие протоплазматические А имеют огромный потенциал для регуляции межнейронного взаимодействия и интеграции информации из большого количества синапсов. Фиброзные А находятся в белом веществе центральной нервной системы (ЦНС), имеют до 40 слабо ветвящихся отростков. Роль фиброзных А в метаболической поддержке очевидна: большинство из них контактирует с сосудистой сетью.

В дополнение к этим двум большим классам в ГМ высших приматов и человека были идентифицированы два подтипа: интерламинарные А и А с варикозными утолщениями. Интерламинарные А обнаружены в верхних кортикальных слоях, из которых они распространяют свои длинные отростки сквозь слои 2–4. Человеческие интерламинарные А более многочисленны, чем у приматов, и имеют маленькие круглые клеточные тела. Дополнительным заметным различием является наличие у людей коротких отростков, которые распростра-

няются во всех направлениях и участвуют в формировании сети волокон GFAP. Функциональное значение интерламинарных А еще не определено окончательно, но предполагается, что они участвуют в дистанционной внутрикортикальной коммуникации. При патологических состояниях, связанных с потерей нейронов, таких как синдром Дауна, болезнь Альцгеймера, наблюдаются повреждения отростков интраламинарных А, что свидетельствует об их значимости для нейрональной поддержки. А с варикозными утолщениями локализуются в слоях 5 и 6 коры ГМ, они распространяют короткие шиповидные и до пяти длинных отростков с равномерно расположенными на расстоянии около 10 мкм друг от друга варикозными утолщениями в более глубокие слои коры. Тот факт, что А с варикозными утолщениями были зарегистрированы только у людей и приматов более высокого порядка, причем обнаруженные у шимпанзе были меньше и менее сложные, чем у людей, предполагает особую важность этого типа А в когнитивных функциях человека. Однако их точное значение до сих пор неизвестно. Предполагается, что варикозные утолщения обеспечивает компартментализацию субклеточных участков по ходу отростка и что длинные отростки могут обеспечивать связь на больших расстояниях через корковые слои, подобно интерламинарным астроцитам [3, 4]. Кроме того, известны и другие типы А: глия Бергмана, маргинальная, велатная, периваскулярная, радиальная глия Мюллера и др.

Отростки А окружают базальные мембраны капилляров, участвуя в формировании и функционировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), тянутся к телам и дендритам нейронов, охватывая синаптические структуры. Методом иммуноэлектронной микроскопии с использованием трехмерной реконструкции обнаружено, что перисинаптические астроцитарные отростки имеют листообразную ультратонкую форму, лишены митохондрий, микротрубочек и эндоплазматического ретикулума, но содержат отдельные рибосомы, гранулы гликогена, актин и актинсвязывающий белок, а также некоторые запасы Ca^{2+} [5, 6].

Существует несколько маркеров, специфичных для зрелых А, как то: GFAP, S100, Aldh1L1, AldoC, Ascgb1, Glt1 и аквапорин 4 [7]. Однако ни один из этих маркеров не является универсальным; например, GFAP предпочтительно маркирует А белого вещества, тогда как S100 маркирует А серого вещества и некоторые популяции олигодендроцитов. GFAP промежуточных филаментов занимает ведущее место в формиро-

вании и функционировании цитоскелета ЦНС, участвует в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), росте астроцитарных отростков и их контакте с олигодендроглиитами, миелинизации нервных волокон, стимулирует васкуляризацию белого вещества посредством индуктивного воздействия астроцитов на эндотелиальные клетки. Наконец, в присутствии GFAP протекают процессы митоза А, что крайне важно для их регенерации. Однако уровни экспрессии GFAP значительно различаются в зависимости от астроцитарного подтипа и расположения клеток. При этом некоторые А в норме не экспрессируют GFAP (а только при патологии), как, например, радиальные глиоциты Мюллера в сетчатке. Протеин S100 принадлежит к группе кислых кальций-связывающих белков и составляет до 90% белковой фракции нервной ткани. При этом 85–90% общего содержания S100 сосредоточено в глиальных элементах, где он синтезируется, и только 10–15% – в нейронах. Белок модулирует специфическую активность связывания ацетилхолиновых, γ -аминокислотных, норадреналиновых, допаминовых и серотониновых рецепторов, принимает участие как в реализации генетических программ апоптоза, так и защиты от него. S100 обладает нейротрофической активностью по отношению к нейронам и морфогенной активностью по отношению к астроцитам. Нейротрофическая активность проявляется в активизации роста аксонов и дендритов, в то время как глиотрофическая и морфогенная – в стимуляции пролиферации и трансформации глиальных клеток из плоских в стеллатные.

Глава 2. Роль астроглии в формировании и функционировании ЦНС

В эмбриогенезе нервная трубка формируется по всей дорсо-вентральной оси за счет комбинации морфогенов (Shh, BMP и Wnts), регулирующих экспрессию факторов транскрипции гомеодоменов. В дальнейшем они перекрестно репрессируют друг друга, контролируя образование разных подтипов нейронов. В процессе развития ЦНС нейрогенез предшествует глиогенезу, при этом радиальная глия служит как каркасом для миграции, так и субстратом нервных стволовых клеток для обоих типов клеток. Развитие нейронов осуществляется поэтапно: стволовые клетки специфицируются в направлении заданного клона, затем они мигрируют от герменативного центра, выходят из клеточного цикла и подвергаются терминальной дифференцировке, обеспечивающей физиологическую функцию

[7, 8]. Глиогенное переключение происходит около E12.5, а в коре головного мозга – около E16–18. Многие факторы, включая передачу сигналов Notch, репрессор транскрипции N-CoR, метилазу Dnmt1, ядерный фактор I-A, прямо или косвенно участвуют в глиогенезе. Уникальной особенностью промежуточных стадий развития А является их способность к пролиферации за пределами вентрикулярной зоны. Это свойство со временем снижается, и нуждается в исследовании вопрос, все ли А сохраняют пролиферативную способность или только часть их. Затем А мигрируют вдоль радиальной глии, чтобы колонизировать свой конечный пункт назначения. Поскольку развитие А происходит на поздних стадиях эмбриогенеза, а также постнатально, оно имеет отношение к педиатрическим расстройствам, обеспечивая потенциальное время для терапии нарушений их развития. В действительности, некоторые детские неврологические расстройства недавно были связаны с нарушением регуляции А, включая лейкодистрофии, расстройства аутистического спектра и эпилепсию.

Формирование ЦНС подразумевает не только дифференцировку и распределение нейронов, но и образование нейронных сетей с разнообразными типами синапсов. Общее количество синапсов в мозге млекопитающих превышает 1×10^{14} [2]. Исследования с использованием очищенных нейронов и астроглиальных культур показали, что в отсутствие глии нейроны образуют малочисленные и слабые синапсы. У мышей, которым генетически ингибировали глиогенез, наблюдается прогрессирующая потеря нейронов, снижение моторной функции, изменения синаптогенеза [2]. Однако при наличии А нормальные синаптические функции, а также количество синапсов этих нейронов увеличивались или восстанавливались за счет действия диффундирующих молекул, синтезируемых А. Среди первых идентифицированных белков – астроцит-секретированные тромбоспондины 1–5 (TSP1–5), которые индуцируют образование структурно-контактных, но постсинаптически «немых» возбуждающих синапсов *in vitro* и *in vivo* путем взаимодействия с нейронным рецептором габапентина $\alpha 2\delta$ -1.

Другим синаптогенным белком, секретлируемым А, является хевин, который индуцирует постсинаптически молчащие возбуждающие синапсы, подобно TSP *in vitro*. В развивающейся коре ГМ мыши хевин специфически контролирует формирование таламокортикальных глутаматергических синапсов. Мыши с нокаутом Havin обнаруживают значительную потерю этих таламо-

кортикальных синапсов с соответствующим увеличением числа интракортикальных синапсов. Хевин функционирует, соединяя две молекулы адгезии нейрональных клеток, нейрексин 1 α (Nrxn1 α) и нейролигин 1B (Nlgn1B), через синапс и способствует формированию как пре-, так и постсинаптических специализаций.

Позднее были выделены и другие секретируемые глиями факторы, регулирующие различные аспекты формирования возбуждающего синапса, в том числе холестерин с апополипротеином E, глипиканы 4 и 6, TGF- β , протеоглики хондроитина сульфата и TNF- α . Ингибирующие синапсы также индуцируются А, однако молекулярные аспекты данного явления еще нуждаются в изучении [2].

Помимо влияния на интеграцию новорожденных нейронов глия модулирует пластичность существующих синаптических цепей. Совсем недавно было показано, что А выделяют ряд сигнальных молекул-глиотрансмиттеров, таких как глутамат, D-серин, АТФ, фактор некроза опухоли, которые могут оказывать регулирующее влияние на близлежащие синапсы [8]. Функции астроцитарных глутамат-транспортеров GLT-1 и GLAST являются примерами того, как А регулируют глутаматергическую синаптическую передачу, контролируя уровни нейротрансмиттеров в синапсе. Примерно 80% глутамата, выделяемого синапсами во внеклеточное пространство, захватывается перисинаптическими отростками А через глутаматные транспортеры. Посредством глутаминсинтетазы А превращают глутамат в глутамин, который затем передают нейронам для повторного синтеза глутамата. Обволакивание синапсов отростками А в перисинаптических регионах осуществляется с помощью гемиканального белка коннексина 30 (Cx30), который действует как белок клеточной адгезии. Генетическое удаление Cx30 приводит к инвазии А в синаптические щели, что препятствует глутаматной активации постсинаптической части и изменяет возбуждающую силу синапса. [2]. Эти данные явились основой для модели «трехстороннего синапса», в которой А, окружающие пре- и постсинаптические части, являются полноправными участниками.

А регулируют синаптическую передачу сигнала посредством везикулярного высвобождения D-серина, астроцит-специфичного нейротрансмиттера, который является ко-агонистом для NMDA-рецепторов (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA)). В эксперименте изучалась роль

гиппокампальных А в регуляции интеграции нейронных схем взрослого организма. В двух независимых трансгенных линиях мышей ингибировали везикулярный экзоцитоз А. Было отмечено, что нейроны взрослого организма не образуют зрелые дендритные шипики в окружении пораженных А. Данный фенотип может быть частично восстановлен за счет экзогенного добавления D-серина. Эти данные подтверждают, что для синаптической интеграции необходимо локальное везикулярное высвобождение астроцитарных факторов.

Одна из самых известных ранее функций А – регулирование концентрации ионов во внеклеточном пространстве. Активация нейронов за счет возбуждения потенциала действия приведет к накоплению K⁺ внеклеточно, а А, окружающие синапс, будут поглощать избыточное количество K⁺, затем разбавлять его, передавая его другим А через щелевые контакты. Неспособность удалять избыточное количество K⁺ может привести к гипервозбудимости нейронов и судорогам [7]. Концентрация цитозольного кальция (Ca²⁺) в А также претерпевает изменения в ответ на высвобождение нейромедиаторов. Считается, что повышение астроцитарного Ca²⁺ в ответ на активность нейронов приводит к Ca²⁺-зависимому высвобождению глиотрансмиттеров, включая глутамат, D-серин, АТФ и метаболиты арахидоновой кислоты. В свою очередь, уровень Ca²⁺ активности в А определяет степень охвата синапсов астроцитарными отростками и влияет на поглощение перисинаптического глутамата. А не только сами способны реагировать на внешнюю стимуляцию увеличением уровня внутриклеточного Ca²⁺, но и могут передавать эти сигналы через нексусы соседним не стимулированным А. Это явление получило название «межклеточные волны Ca²⁺» (“intercellular Ca²⁺ waves”). Предполагается, что данные волны Ca²⁺ модулируют активность близлежащих нейронов, вызывая высвобождение питательных веществ и регулируя кровоток [3, 8, 9].

Глава 3. Участие глии в патогенезе болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется тяжелыми когнитивными нарушениями, потерей памяти, речи и заканчивается утратой элементарных функций, контролируемых ЦНС (локомоция, питание, дыхание), и летальным исходом. По данным Alzheimer’s Disease International в 2015 г. от БА пострадало около 46,8 млн чел., и, по прогнозам, это число утроится к 2050 г. [10]. Как и другие нейродегенеративные заболевания, БА рассматривается

с точки зрения патологических процессов в нейронах, связанных с утратой синапсов, образованием нейрофибриллярных клубков (являющихся скоплениями гиперфосфорилированного белка тау) и β -амилоидных ($A\beta$) сенильных бляшек (amyloid precursor protein, APP). Однако экспериментальные данные последних десятилетий указывают на вовлечение в этот процесс глиальных клеток, главным образом микроглии и А [3, 11]. На ранних стадиях заболевания, еще до появления клинических признаков, отмечаются явления астроцитарной атрофии, характеризующейся уменьшением размеров астроцитарных тел и отростков, снижением ветвления и сокращением объема GFAP. Отсутствие астроцитарной поддержки приводит к нарушениям синаптической передачи и связности нейронной сети, затем утрате синапсов и нейродегенерации, являющихся основной причиной ухудшения когнитивных способностей и памяти на продромальных стадиях БА [12].

На более поздних стадиях заболевания наряду с атрофированными А возникает вторая популяция так называемых реактивных А, характеризующихся, напротив, гипертрофией тел и отростков, общим увеличением объема и площади поверхности GFAP+ астроцитов. Реактивные астроциты демонстрируют функциональную гетерогенность, что позволяет разделить их на два типа: А1 и А2. Реактивные А2 осуществляют регенерацию при травмах и повреждениях ЦНС: они инкапсулируют повреждение или герметизируют поврежденный ГЭБ, образуя глиальный рубец. В то время как тип А2 способствует экспрессии генов, благоприятных для выживания и роста нейронов, в условиях нейровоспалительного процесса, тип А1 демонстрирует повышенную экспрессию генов, разрушающих синапсы. При БА локализованные вблизи бляшек амилоида реактивные А1 становятся частью воспалительного процесса: совместно с активированной микроглией они начинают продуцировать различные провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF α), компонент комплемента Iq (C1q), вызывая иммунный ответ в ЦНС [12]. Переход А на воспалительный фенотип А1 сопровождается утратой их регуляторных функций, понижается их способность к поглощению глутамата через глутаматные транспортеры, что приводит к развитию глутаматной эксайтотоксичности и дальнейшей нейродегенерации. Экспериментальные данные подтвердили участие IL-1 в механизмах нейродегенерации, таупатии и гиппокамповозависимом дефиците пространственной па-

мяти [13]. Реактивные А способны фагоцитировать протофибриллы $A\beta$, способствуя очищению дисфункциональных синапсов и восстанавливая нарушенные нервные цепи. Однако при большом количестве $A\beta$ он не разрушается полностью, это приводит к его накоплению и дисфункции лизосом [14]. Микровезикулы, содержащие усеченный на N-конце $A\beta$ из астроцитов, вызывают апоптоз корковых нейронов. Отложения $A\beta$ могут инициировать нарушения Ca^{2+} внутри- и межклеточных сигнальных путей в А путем изменения мембранной Ca^{2+} -проницаемости и/или усиления выделения Ca^{2+} из хранилищ. Возможно, что тонкие Ca^{2+} -механизмы в А подвергаются патологическим изменениям на самых ранних стадиях БА и влекут за собой астроцитарную атрофию. В результате снижается астроцитарная поддержка нейронов и синапсов в данной области. В то время как даже небольшое увеличение базального уровня Ca^{2+} в присутствии $A\beta$ может быть достаточным для запуска сигнальных каскадов, вызывающих нарушения функции А, на поздних стадиях БА в реактивных А, связанных с бляшками $A\beta$, этот уровень почти удваивается по сравнению с контрольной группой. Это увеличение Ca^{2+} сопровождается спонтанной Ca^{2+} -активностью, и распространяющимися по астроглиальному синцитию aberrантных Ca^{2+} -волн, наблюдаемых на поздних стадиях БА. Предположение, что в первую очередь А являются мишенью для $A\beta$, стало основой глиально-кальциевой гипотезы БА [3]. Модуляция Ca^{2+} колебаний может явиться новым методом лечения, направленным на возвращение А их физиологической роли, и привести к клиническому улучшению у пациентов с БА.

Межклеточная коммуникация между А и нейронами включает обмен органелл, включая однонаправленный или двунаправленный перенос здоровых митохондрий. Недавние открытия показали, что митохондрии могут пересекать границы клеток и переноситься между клетками [15]. Митохондрии А могут регулировать опосредованную Ca^{2+} передачу сигналов, апоптоз и клеточный метаболизм. Межклеточный перенос митохондрий спасает поврежденные клетки, восстанавливая аэробное дыхание от митохондриальных дисфункций, связанных с ишемическим стрессом. В то же время перенос дефектных митохондрий нейронов в А, где они подвергаются митофагии, представляет собой потенциальное терапевтическое вмешательство. Усиление митофагии снижает гиперфосфорилирование тау в нейрональных клетках человека, что приводит к улучшению памяти.

Заключение

Таким образом, образование и функционирование развитой синаптической сети возможно только при нормальном глиогенезе, так как А продуцируют синаптогенные молекулы, связывающиеся с нейронами и контролирующими синаптическую пластичность.

Вклад А в патогенез БА сложен и многогранен. Возможно ли использовать модуляцию передачи кальциевых сигналов в А посредством генетических или фармакологических манипуляций для предотвращения накопления Аβ и других характерных нарушений? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо отойти от теории нейроцентризма и рассмотреть А как активных участников обработки информации. Фармакологические средства, нацеленные только на нейроны, вряд ли будут успешными, потому что невозможно сохранить жизнеспособность нейронов в среде, которая не отвечает основным метаболическим требованиям. Возникающая концепция восстановления ЦНС заключается в нацеливании на А, улучшение связей нейронов с микрососудами и синаптической передачи. Кроме того, А могут играть роль в уменьшении воспалительных реакций, уменьшении агрегатов белков и усилении переноса митохондрий, все из которых, вероятно, способствуют восстановлению после повреждения ЦНС.

Список литературы

1. Croft W., Bellamy T.C., Dobson K.L., In Wu L.-J. Plasticity of Neuron-Glia Transmission: Equipping Glia for Long-Term Integration of Network Activity. *Neural Plasticity*. 2015. P. 1–11.
2. Stogsdill J.A., Eroglu C. The interplay between neurons and glia in synapse development and plasticity. *Current opinion in neurobiology*. 2017. Vol. 42. P. 1–8.
3. Кушнирёва Л.А., Коркотян Э.А., Семьянов А.В. Незаслуженно забытые: место глиальных клеток в гипотезах возникновения болезни Альцгеймера // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019. № 105 (9). С. 1067–1095.
4. Vasile F., Dossi E., Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain // *Brain Structure and Function*. 2017. Vol. 222. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00429-017-1383-5> (дата обращения: 20.10.2021).
5. Heller J.P., Rusakov D.A. A Method to Visualize the Nanoscopic Morphology of Astrocytes In Vitro and In Situ. *Methods in Molecular Biology*. 2019. Vol. 1938. URL: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-9068-9_5 (дата обращения: 20.10.2021).
6. Heller J.P., Rusakov D.A. Morphological plasticity of astroglia: Understanding synaptic microenvironment. *Glia*. 2015. Vol. 63. No. 12. P. 2133–2151.
7. Chaboub L.S., Deneen B. Astrocyte Form and Function in the Developing Central Nervous System. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2013. Vol. 20. No. 4. P. 230–235.
8. Allen N.J., Lyons D.A. Glia as Architects of Central Nervous System Formation and Function. *Science*. 2018. Vol. 362. No. 6411. P. 181–185.
9. Scemes E., Giaume C. Astrocyte Calcium Waves: What They Are and What They Do. *Glia*. 2006. Vol. 54. No. 7. P. 716–725.
10. Wimo A., Ali G.-C., Guerchet M., Prince M., Prina M., Wu Y.-T. World Alzheimer Report 2015, The Global Economic Impact of Dementia. *Alzheimer's Disease International (ADI)*. 2015. URL: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015> (дата обращения: 20.10.2021).
11. Siracusa R., Fusco R., Cuzzocrea S. Astrocytes: Role and Functions in Brain Pathologies. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. Vol. 10. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01114/full> (дата обращения: 20.10.2021).
12. Hong S., Beja-Glasser V.F., Nfonoyim B.M., Frouin A., Li S., Ramakrishnan S., Merry K. M., Shi Q., Rosenthal A., Barres B.A., Lemere C.A., Selkoe D.J., Stevens B. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*. 2016. Vol. 352. No. 6286. P. 712–716.
13. Kim Y., Park J., Choi Y.K. The Role of Astrocytes in the Central Nervous System Focused on BK Channel and Heme Oxygenase Metabolites: A Review. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8. No. 5. P. 121.
14. Afridi R., Kim J.-H., Rahman M.H., Suk K. Metabolic Regulation of Glial Phenotypes: Implications in Neuron-Glia Interactions and Neurological Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020. Vol. 14. P. 20.
15. Hayakawa K., Esposito E., Wang X. et al. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature*. 2016. Vol. 535. P. 551–555.

УДК 616-00

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

¹Рязанова С.В., ^{1,2}Комков А.А., ¹Мазаев В.П.

¹ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, e-mail: maloyco@gmail.com;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», Москва

Искусственный интеллект (ИИ) в медицине в значительной степени уже сейчас заменяет человека в разработке новых лекарств, диагностике болезней, а также улучшает медицинские услуги в целом. ИИ упрощает процесс выявления сходства и закономерностей, помогая создавать когорты пациентов для клинических испытаний. Удаленные консультации расширяют доступ к качественной медицинской помощи, особенно в малонаселенных пунктах. Преимущество ИИ перед человеком прежде всего будет наиболее выражено в диагностике заболеваний. Сервис помощи принятия врачебных решений стал возможным благодаря обработке большого количества медицинской документации. ИИ уже сейчас успешно диагностирует инсульт на ранних этапах болезни, обрабатывает изображения клеток, облегчая работу патологоанатомов, предсказывает последствия ухудшения слуха, анализирует наличие макулярной дистрофии и диабетической ретинопатии и многое другое. Ожидаемый многократный рост количества подобных технологий создает предпосылки к развитию отрасли в целом, привлекая новые высокоспециализированные кадры и многомиллионные инвестиции для развития стратегических направлений бизнеса и экосистем, связанных с получением больших данных.

Ключевые слова: медицинские технологии, искусственный интеллект, прогнозирование, цифровая медицина

PROSPECTS OF MEDICAL TECHNOLOGIES OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE

¹Ryazanova S.V., ^{1,2}Komkov A.A., ¹Mazaev V.P.

¹National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russian Federation,
Moscow, e-mail: maloyco@gmail.com;

²Public health agency of the city of Moscow "City Clinical Hospital № 67
of Moscow Health Department", Moscow

Artificial intelligence (AI) in medicine is already largely replacing humans in the development of new drugs, the diagnosis of diseases, and also improves medical services in general. AI simplifies the process of identifying similarities and patterns, helping to create cohorts of patients for clinical trials. Remote consultations expand access to quality medical care, especially in sparsely populated areas. The advantage over humans, first of all, will be most pronounced in the diagnosis of diseases. The medical decision-making assistance service has become possible thanks to the processing of a large number of medical documentation. AI is already successfully diagnosing stroke in the early stages of the disease, processing images of cells, facilitating the work of pathologists, predicting the consequences of hearing impairment, analyzing the presence of macular dystrophy and diabetic retinopathy, and much more. The expected multiple development in the number of such technologies creates prerequisites for the development of the industry as a whole, attracting new highly specialized personnel and multi-million investments for the development of strategic business areas and ecosystems associated with obtaining big data.

Keywords: medical technologies, artificial intelligence, forecasting, digital medicine

Объем мирового рынка технологий ИИ, используемого в здравоохранении, по итогам 2020 г. достиг 4,2 млрд долл. Об этом свидетельствуют данные аналитиков Research And Markets [1].

Цель публикации – представить, что внедрение в медицину инновационных технологий искусственного интеллекта (ИИ) трансформировало многие возможности, которые казались нам фантастическими и сказочными, в реальность; показать значимость этих достижений и повысить интерес к их использованию.

ИИ в медицине в значительной степени уже сейчас заменяет человека в разработке новых лекарств, диагностике болезней,

а также улучшает медицинские услуги в целом. ИИ упрощает процесс выявления сходства и закономерностей, помогая создавать когорты пациентов для клинических испытаний. Можно найти информацию в неструктурированной медицинской литературе для поддержки принятия решений, что повысит точность диагностики. Сами разработчики часто не понимают логику поиска закономерностей искусственным интеллектом, что привносит некий иррационализм, в связи с недостаточной изученностью логики его работы, и опасения дальнейшего развития этого популярного направления современного программирования.

Наибольший интерес представляют для отрасли автоматизация управления медицинскими записями и анализ изображений для постановки диагноза [2].

Основными трендами ИИ являются:

1. Предположение различных состояний
2. Анализ дигитальных данных с поиском решений проблемы
3. Оценка материала с обнаружением невидимых связей [3].

Уже сегодня стали остро востребованы форматы дистанционного мониторинга и телемедицины для обмена опытом между врачами, сопровождения больных в стационаре, на дому и амбулаторном лечении.

Министерству здравоохранения РФ уже удалось создать единый цифровой контур, который в существенной степени должен повысить качество собираемой и обрабатываемой информации [4].

Удаленные консультации расширяют доступ к качественной медицинской помощи, особенно в малонаселенных пунктах.

Стала реальностью автоматическая оценка состояния пациента между визитами – использование гаджетов (фитнес-браслетов, электронных часов, программ для телефона), передача показателей здоровья с гаджетов непосредственно в хранилища клиник с последующим анализом информации электронной системой, что позволяет выявить опасные отклонения в состоянии здоровья пациентов и вовремя назначить консультации.

Основная концепция трансформации медицины будущего – это 5P: предиктивная, персонализированная, партициптивная, превентивная и позитивная. В работе S.A. Waldman и A. Terzic утверждается, что современная система здравоохранения «реактивная» – мы ждем, пока люди заболеют, и тратим уйму ресурсов на то, чтобы их вылечить [5].

Лечение болезней в продвинутой стадии требует более частых и длительных визитов к врачу и госпитализаций, что неэффективно для экономики.

В США средние затраты для страховой компании на одного пациента в год после определения диагноза, например рака груди, составляют для ранней стадии около 61000 \$ и 135000 \$ для четвертой стадии [6].

К примеру, по данным Американской Альцгеймеровской ассоциации, раннее обнаружение болезни Альцгеймера может снизить затраты на лечение одного пациента на 64000 долл. за счет снижения количества госпитализаций [7].

Думать о донозологическом состоянии человека, мониторировать и находить эту стадию – главная задача медицины будущего [8].

Медицина – это область, где цена ошибки невероятно высока, а участие профессионала «алгоритмизируется» пока отнюдь не во всех операциях. Возможно, ее ближайшее будущее за гибридными, человеко-машинными системами [9].

В настоящее время существуют огромные возможности для лечения пациентов. Это требует от врача знания большого объема медицинской литературы. Ежедневно в мире публикуется 15 тыс. рекомендательных статей. Человек не в силах обработать такое количество информации, а ИИ это может сделать очень быстро. Но в первую очередь польза ИИ для человека прежде всего будет наиболее выражена в диагностике заболеваний. ИИ сможет помочь быстро квалифицировать любой случай благодаря доступу к большому массиву научной информации из интернета [10].

ИИ для пациента может предложить навигацию в системе здравоохранения. Указав на симптомы, человек может получить подсказку, в какое медицинское учреждение ему надо обратиться. Разработчики из Соединенного королевства создали программу Your.MD (также известную как Healthily) на основе ИИ, позволяющую просто сказать чат-боту симптом, например «Кашляю», и приложение выдает информацию о возможных заболеваниях и в какие проверенные учреждения обратиться за консультацией и лечением. Подобные системы автоматического общения пациента с машиной могут в значительной степени сэкономить ресурсы и занять медицинские кадры более важными делами, не требующими рутинного исполнения [11].

Множество медицинских данных, включающих в себя информацию о разработке новых лекарств и методик, информацию о пациенте, полученную в ходе его лечения и исследования, информацию от различных медицинских гаджетов, клиник, фарминдустрии, научную литературу из медицинских источников, может быть консолидировано и обработано с помощью ИИ [12]. В России создается Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения, которая предполагает сбор и обработку медицинских данных с медицинских информационных систем всех клиник [4].

В медицине нейросети, обрабатывая огромные массивы данных, могут находить неожиданные факторы, влияющие на здоровье пациента, и точно диагностировать самые сложные заболевания [13].

Если объединить все вышеуказанные данные из всех клиник, врачи получают уникальный опыт от коллег со всего мира, будут приняты во внимание те факторы, которые

неочевидны человеческому глазу, и произведен многофакторный анализ и сравнение различных вариантов течения заболевания.

Различные дедуктивные вопросы решаются в медицинской статистике с помощью нейросетевых технологий и анализа big data, такие вопросы возможно классифицировать следующим образом по степени развитости:

1. Наглядные аналитические данные (что произошло?) – в медицине идет непрерывный сбор информации.

2. Диагностические аналитические данные – анализирует информацию (почему это случилось?). Используются статистические методы анализа данных с целью кластеризации, классификации, детализации и обнаружения корреляции с целью выявить основные факторы влияния на результаты.

3. Предиктивные аналитические данные или прогностическая, предсказательная аналитика (что случится в будущем?). Беря за базис множество данных в прошлом, возможно формировать прогнозы о новых эпизодах в будущем. Данный процесс также включает в себя умный сбор данных.

Среди направлений прогнозной аналитики перспективно прогнозирование болезней с учетом локации и различных объединений людей. Можно будет находить множественные взаимосвязи и закономерности для того, чтобы выявлять людей, подверженных определенным заболеваниям, и работать с ними с превентивной целью. Отмечается бурное развитие сегмента облачных решений для предиктивного анализа.

4. Прескриптивные аналитические данные (какие действия нужно совершить для того, чтобы событие не произошло?). ИИ в этом варианте обрабатывает всю собранную информацию для поиска возможности для решения конкретной задачи. Программа может поставить диагноз на основании жалоб либо понять предрасположенность к различным болезням, которые с высокой вероятностью могут развиваться [12].

И, конечно, расчет экономической эффективности. Клиники США в основном получали финансирование с учетом средней стоимости лечения и обследования, и в таком случае многие учреждения спекулировали данными для увеличения финансирования за счет ненужных процедур. ИИ используется для анализа каждого кейса и позволяет переходить к более эффективной подотчетной помощи, для этого уже производятся изменения в законодательстве [12].

Еще одна немаловажная тенденция – это предсказание потребностей. Для этого большие данные с такими показателями, как повторные посещения специалистов,

хронические болезни, эндемичность, позволяют более тщательно строить прогнозы и влиять на экономическую эффективность.

Одним из наиболее перспективных направлений работы ИИ в медицине является возможность моделирования и прогнозирования медицинских лекарств. Стартап Semantic Hub с помощью машинных алгоритмов анализирует перспективность того или иного препарата с экономической точки зрения, что важно для фарминдустрии [14].

Медицинские данные пациентов представляют собой большую ценность. Примером может служить покупка фармхолдингом Roche проекта Flatiron Health за 2 млрд долл., который занимался набором информации об онкологических пациентах [15].

Из нескольких баз данных аналитические системы могут отбирать пациентов, которые наиболее полно отвечают требованиям испытания препаратов, что может существенно улучшить качество клинических исследований. Аналитический метод применяется для предсказания нежелательных явлений до проведения исследований препарата, устройства или метода.

В 1970-х гг. были созданы системы ИИ MYCIN и DENDRAL, которые стали моделировать знания живых экспертов и применялись в медицине и химии [16].

IT-решения в медицине разделяются на эволюционные и революционные. Эволюционные повышают качество уже существующих услуг. Революционные – качественно меняют здравоохранение: внедрение телемедицины – дистанционного взаимодействия доктора и пациента (Федеральный закон «О телемедицине» № 242-ФЗ от 1 января 2018 г.). Применение искусственного интеллекта в клинической практике – помощь в распознавании снимков КТ, МРТ, предписании медикаментов и выполнение различных других автоматических действий.

Приложение IBM Watson Health обнаружилось у больного редко встречающийся тип лейкемии и внесло правку в терапию [17].

В качестве примера описательной аналитики можно привести исследование о содержании углеводов в диете, выполненное в Америке. Анкета, содержащая вопросы о питании, была разослана 15400 американцам в возрасте от 45 до 64 лет. Наблюдение за ними продолжалось 25 лет. По результатам статистической обработки был сделан вывод, что бедная углеводами диета (когда организм получает из них меньше 40% энергии) и богатая (более 70%) сокращает продолжительность жизни [18].

Японцы оценили риски правосторонней гемиколэктомии. Ретроспективному анализу подвергли 1,2 млн случаев в 3500 хи-

рургических стационарах. В 2011 г. правосторонняя гемиколэктомия была выполнена у 19070 больных. При плановых операциях смертность составила 2,3 %, в экстренных случаях – 6 %. Затем на основании записей в историях болезни самостоятельно выделили 26 факторов риска и рассчитали вклад каждого из них в исход. Эта работа определила дальнейшие пути развития хирургии [19].

ИИ может связать между собой параметры, которые обычно анализируют и считают по отдельности. В январе 2019 г. попробовали проанализировать связь проблем со слухом и другими заболеваниями. Изучили истории болезни 154414 человек в возрасте 50 лет и более, обращавшихся по поводу ухудшения слуха. Выяснилось, что риск развития у таких людей в течение 5 лет деменции на 50 %, а депрессии на 40 % выше, чем у всех жалующихся [20].

Одной из первых платформ ИИ в помощь врачам стало приложение Isabel. В программу вводятся данные пациента, места, где он недавно побывал, симптомы, затем программа выдает перечень болезней, которые соответствуют введенным данным [21]. Как известно, зачастую врачи допускают ошибки и направляют к специалистам, назначают ненужные анализы и лишние обследования из-за невозможности быстрого доступа к информации о заболевании, его диагностике, рекомендуемых методах лечения, необходимых исследованиях. Однако цена Isabel составляет 400 тыс. долл. для крупных госпиталей. Isabel и другие подобные платформы можно рассматривать скорее всего как средство поддержки принятия решений.

Следующий шаг: в 2011 г. была создана первая база знаний с возможностью интеллектуального поиска – Watson от компании IBM. Большое количество данных само может быть очень трудным. Решением стал подбор информации по значимости, который был реализован в этой программе [22]. Watson Oncology обрабатывает большое количество медицинских записей и предлагает врачу наиболее оптимальный вариант диагностики и лечения в зависимости от внесенных данных [23].

Ватсон предлагает докторам уникальные возможности. Созданы программы, которые могут проверять признаки аутизма и болезни Паркинсона, разработан микроскоп, диагностирующий болезни крови на основе алгоритмов машинного обучения, компьютер Scan Nav анализирует отклонения плода по данным УЗИ, создается «генетическая» база данных.

Корпорация Google – ее подпроект Deep Mind Health с помощью множества снимков, полученных на аппарате оптической когерентной томографии, позволяет на ранних этапах диагностировать макулярную дистрофию и ретинопатии [24].

Программа израильской компании MeduMatch Technology обнаруживает инсульт благодаря тысячам загруженных в нее описанных томографических изображений; мелкие детали, которые может не заметить специалист, программа видит благодаря работе нейронной сети [11].

Патологоанатомы совместно с программными разработчиками создали приложение, с помощью которого специалисты более быстро и продуктивно выявляют и классифицируют поражение клеток [25].

Таким образом, «большие данные» уже на наших глазах кардинально изменяют медицинскую сферу, предлагая новый формат обработки информации с высокой прогностической ценностью полученных результатов.

Список литературы

1. Global AI in Healthcare Market (2020–2025) by Sections, Diagnosis, End user, Geography, Competitive Analysis, Impact of Covid-19 and Ansoff Analysis. 2021. P. 1–178.
2. Резник И. Здравоохранение подключает искусственный интеллект Решения на РБК+. 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://plus.rbc.ru/news/60b769367a8aa93e70361a37> (дата обращения: 19.04.2022).
3. Гусев А.В. Перспективы нейронных сетей и глубокого машинного обучения в создании решений для здравоохранения // Врач и информационные технологии. 2017. P. 92–105.
4. Федеральный проект «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)» 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooohranenie/tsifra> (дата обращения: 19.04.2022).
5. Waldman S.A., Terzic A. Health Care Evolves From Reactive to Proactive // Clinical Pharmacology and Therapeutics. Nature Publishing Group, 2019. Vol. 105. No. 1. P. 10–13. DOI: 10.1002/cpt.1295.
6. Blumen H., Fitch K., Polkus V. Comparison of treatment costs for breast cancer, by tumor stage and type of service. Am. Heal. Drug Benefits. 2016. Vol. 9. No. 1. P. 23–31.
7. 2018 ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES Includes a Special Report on the Financial and Personal Benefits of Early Diagnosis. 2018. 68 p.
8. Веселко А. Что мы ждем от медицины будущего: профилактика, гаджеты, технологии [Электронный ресурс]. URL: https://theoryandpractice.ru/posts/17963-cto-my-zhdem-ot-medsiny-budushchego-profilaktika-gadzhety-tehnologii?utm_source=popmekh&utm_term=chto-my-zhdem-ot-medsiny (дата обращения: 25.06.2022).
9. Ларченко И. Big data на страже здоровья: как и зачем медицинские организации собирают и хранят данные. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://hightech.fm/2018/09/21/bigdata-med> (дата обращения: 19.06.2022).
10. Искусственный интеллект в медицине: технологии, методы и польза // Центр2М. [Электронный ресурс]. URL: <https://center2m.ru/ai-medicine> (дата обращения: 24.06.2022).

11. Гусев А.В., Д.С.Л. Искусственный интеллект в медицине и здравоохранении // Информационное общество. 2017. Vol. 4–5. P. 78–93.
12. Калайда И. Big Data. Большие данные в медицине. Доказательная медицина для всех 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://medspecial.ru/news/1/28048/> (дата обращения: 24.04.2022).
13. Data Science: объясняем на картинках [Электронный ресурс]. URL: <https://ain.ua/special/data-science/> (дата обращения: 24.04.2022).
14. Козин Николай. Big Data в медицине: основные направления, перспективы и проблемы. Блог Medical Note о здоровье и цифровой медицине [Электронный ресурс]. 2018. URL: <https://blog.doc.help/articles/technology/primenenie-big-data-v-medicine> (дата обращения: 25.05.2022).
15. Roche – Roche to acquire Flatiron Health to accelerate industry-wide development and delivery of breakthrough medicines for patients with cancer [Electronic resource]. 2018. URL: <https://www.roche.com/media/releases/medcor-2018-02-15.htm> (date of access: 25.05.2022).
16. Брызгалов В.В., Вечкина А.В., Грачева Е.В. Современные экспертные системы // Успехи современного естествознания. 2012. № 6. P. 85–86.
17. Как IT-решения помогают докторам России и Европы: диагностика рака и другие задачи – Будущее на vc.ru [Электронный ресурс]. 2020. URL: <https://vc.ru/future/108106-kak-it-resheniya-pomogayut-doktoram-rossii-i-evropy-diagnostika-raka-i-drugie-zadachi> (дата обращения: 25.05.2022).
18. Seidemann S.B., Claggett B., Cheng S., Henglin M., Shah A., Steffen L.M., Folsom A.R., Rimm E.B., Willett W.C., Solomon S.D. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Heal.* The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license, 2018. Vol. 3. No. 9. P. e419–e428. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30135-X.
19. Dai W., Zhang J., Xiong W., Xu J., Cai S., Tan M., He Y., Song W., Yuan Y. Laparoscopic right hemicolectomy oriented by superior mesenteric artery for right colon cancer: Efficacy evaluation with a match-controlled analysis. *Cancer Manag. Res.* 2018. Vol. 10. P. 5157–5170. DOI: 10.2147/CMAR.S178148.
20. Reed N.S., Altan A., Deal J.A., Yeh C., Kravetz A.D., Wallhagen M., Lin F.R. Trends in Health Care Costs and Utilization Associated With Untreated Hearing Loss Over 10 Years. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* American Medical Association, 2019. Vol. 145. No. 1. P. 27. DOI: 10.1001/JAMAOTO.2018.2875.
21. Finding mHealth Apps that Doctors Can Trust [Electronic resource]. 2018. URL: <https://www.chiefhealthcareexecutive.com/view/finding-mhealth-apps-that-doctors-can-trust> (date of access: 25.06.2022).
22. Aggarwal M., Madhukar M. IBM's Watson analytics for health care: A miracle made true. *Cloud Comput. Syst. Appl. Healthc.* IGI Global, 2016. P. 117–134. DOI: 10.4018/978-1-5225-1002-4.CH007.
23. Порьева Е.П., Евстафьева В.А. Искусственный интеллект в медицине // Вестник науки и образования. 2019. Т. 6. № 60. С. 15–18.
24. Yim J. et al. Predicting conversion to wet age-related macular degeneration using deep learning. *Nat. Med.* Springer US, 2020. Vol. 26. No. 6. P. 892–899. DOI: 10.1038/s41591-020-0867-7.
25. Lange Holger, Luengo Cris. Pathologist-Centric AI [Electronic resource]. 2019. URL: <https://thepathologist.com/inside-the-lab/pathologist-centric-ai> (date of access: 25.04.2022).

УДК 616.36-085

СТАТИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

^{1,2}Чаулин А.М., ¹Григорьева Ю.В.

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

В настоящее время статиновые препараты (аторвастатин, ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин) широко используются для профилактики и лечения атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) благодаря ингибированию фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермента А (ГМГ-КоА)-редуктазы, что приводит к снижению сыровоточных уровней одного из ключевых участников патогенеза атеросклероза – холестерина. Однако статинам могут быть свойственны побочные эффекты, в частности гепатотоксичность, из-за которых врачи опасаются назначать данную группу гиполлипидемических препаратов пациентам, страдающим хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Это может приводить к повышению сердечно-сосудистого риска у данных пациентов. Кроме того, некоторые печеночные патологии, например неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), приводят к нарушению метаболизма липидов и повышению риска развития атеросклероза и ССЗ. Цель этой статьи – суммировать современные данные о влиянии статинов на печень у пациентов, страдающих ХЗП. При рассмотрении данного вопроса особое внимание уделено безопасности и эффективности статиновой терапии при ведении пациентов, страдающих различными ХЗП. Для достижения поставленной цели проведен анализ зарубежной литературы с использованием баз данных Embase и PubMed/PubMed Central. Основываясь на проведенном анализе литературы, статиновые препараты следует считать безопасными и эффективными препаратами для ведения пациентов, страдающих разными ХЗП, включая хронические гепатиты В и С, НАЖБП, цирроз печени и их осложнения.

Ключевые слова: статиновые препараты, хронические заболевания печени, безопасность, побочные эффекты, цирроз печени, неалкогольный жировой гепатит

STATIN DRUGS FOR CHRONIC LIVER DISEASES: SAFETY AND EFFECTIVENESS

^{1,2}Chaulin A.M., ¹Grigoreva Yu.V.

¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²Samara Regional Clinical Cardiologial Dispensary, Samara,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Currently, statin drugs (atorvastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, pravastatin, pitavastatin and rosuvastatin) are widely used for the prevention and treatment of atherosclerosis and cardiovascular diseases (CVD) due to the inhibition of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)-reductase, which leads to a decrease in serum levels of one of the key participants in the pathogenesis of atherosclerosis – cholesterol. However, statins may have side effects, in particular hepatotoxicity, because of which doctors are afraid to prescribe this group of lipid-lowering drugs to patients suffering from chronic liver diseases (CLD). This may lead to an increase in cardiovascular risk in these patients. In addition, some hepatic pathologies, for example, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) lead to impaired lipid metabolism and an increased risk of atherosclerosis and CVD. The purpose of this article is to summarize the current data on the effect of statins on the liver in patients suffering from CLD. When considering this issue, special attention is paid to the safety and effectiveness of statin therapy in the management of patients suffering from various CLD. To achieve this goal, an analysis of foreign literature was carried out using Embase and PubMed/PubMed Central databases. Based on the analysis of the literature, statin drugs should be considered safe and effective drugs for the management of patients suffering from various CLD, including chronic hepatitis B and C, NAFLD, cirrhosis of the liver and their complications.

Keywords: statin drugs, chronic liver diseases, safety, side effects, liver cirrhosis, non-alcoholic fatty hepatitis

От момента раскрытия роли холестерина в патогенезе атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний основные усилия ученых направлены на создание препаратов, которые снижают уровень холестерина в сыровотке крови и уменьшают риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Статины являются широко используемыми гиполлипидемиче-

скими агентами, которые действуют путем конкурентного ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермента А (ГМГ-КоА)-редуктазы, препятствуя превращению ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту (предшественник холестерина). Статины считаются одним из краеугольных камней лечения, а также первичной или вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-со-

судистых заболеваний [4, 5]. Они обладают хорошо известным благотворным влиянием на сердечно-сосудистую систему, снижая риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертность [6–8].

Хронические заболевания печени (ХЗП) и их запущенные формы, цирроз и его осложнения (в том числе варикозное кровотечение и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)) являются серьезной проблемой общественного здравоохранения и входят в число основных причин смертности и инвалидности во всем мире как у мужчин, так и у женщин [9]. Некоторые пациенты с ХЗП, особенно с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), имеют повышенный сердечно-сосудистый риск (ССР) [10–12]. Таким образом, гепатологи должны правильно оценивать ССР, а также уметь назначать комплексное лечение, включающее изменение образа жизни и лекарственную терапию.

Статины часто не назначают пациентам с ХЗП или циррозом из-за боязни гепатотоксичности. В свете современной литературы эти опасения кажутся необоснованными, поскольку гепатотоксичность статинов встречается редко [13]. Более того, последние данные указывают на потенциально полезные и ранее неожиданные эффекты статинов при ХЗП и циррозе печени [14].

Цель этой статьи – суммировать современные данные о влиянии статинов на печень у пациентов, страдающих ХЗП. При рассмотрении данного вопроса особое внимание уделено безопасности и эффективности статинотерапии при ведении пациентов, страдающих различными ХЗП.

Материалы и методы исследования

Для достижения этой цели был проведен анализ современной зарубежной литературы с использованием баз данных Embase и PubMed/PubMed Central. При подготовке данной статьи было проанализировано около 100 литературных источников.

Результаты исследования и их обсуждение

Препараты статинов и их плеiotропные эффекты

Фармакологические свойства препаратов статинов различаются в зависимости от их активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, пероральной абсорбции, биодоступности, метаболизма в печени и связывания с белками. Принимая во внимание, что аторвастатин, ловастатин, симвастатин и флувастатин липофильны и метаболи-

зируются системой цитохрома Р-450; правастатин и питавастатин являются гидрофильными и подвергаются минимальному метаболизму в печени, в то время как розувастатин имеет промежуточное поведение [5, 15].

In vitro и *in vivo* было показано, что гидрофобные статины (ловастатин и симвастатин) достигают более высокой концентрации в печени по сравнению с гидрофильным правастатином [15]. Также для различных типов статинов был описан потенциальный структурно-зависимый эффект в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и противовоспалительных свойств [16]; точная клиническая значимость этих различий неясна.

В многочисленных сообщениях описаны дополнительные положительные эффекты статинов, помимо количественного снижения уровня липидов в сыворотке, известные как плеiotропные эффекты [17–19]. Плеiotропные эффекты статинов вытекают из эпидемиологических исследований, показывающих благотворное влияние при состояниях, отличных от сердечно-сосудистых, включая контраст-индуцированную нефропатию, острую почечную недостаточность, панкреатит, хроническую обструктивную болезнь легких, венозную тромбоэмболию, деменцию, когнитивную и эректильную дисфункцию [17]. Тем не менее статины также были связаны с потенциально вредными эффектами: умеренное увеличение риска миозита и рабдомиолиза, умеренное увеличение риска развития диабета при более интенсивных режимах, эпидемиологическая связь с частотой катаракты и дозо-зависимый эффект на сывороточные уровни печеночных ферментов, свидетельствующие о потенциальной гепатотоксичности [5, 17].

Было предложено несколько гипотез для объяснения этих плеiotропных эффектов, вероятно, опосредованных снижением образования изопреноидов [20]: снижением общей липопротеиновой нагрузки, улучшением эндотелиальной функции, активацией синтазы оксида азота, уменьшением системного субклинического воспаления и модуляцией компонентов атеросклеротической бляшки [21–23]. Кроме того, было показано, что статины снижают способность мезенхимальных стволовых клеток дифференцироваться в макрофаги, тем самым уменьшая воспаление [24]. Действительно, вышеупомянутые эффекты могут влиять на патофизиологические нарушения при ХЗП и могут иметь значимое клиническое значение.

*Клинические данные
об использовании статинов при ХЗП*

Клинические данные об использовании статинов при ХЗП в последние годы увеличиваются в основном в результате эпидемиологических поперечных или ретроспективных исследований, тогда как большинство проспективных исследований сосредоточены на использовании статинов при циррозе печени, портальной гипертензии и ее осложнениях.

Хронические гепатит С и гепатит В

По данным исследования терапия статинами была связана со снижением уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови в ретроспективном когортном исследовании у 20 пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) по сравнению с пациентами, не принимавшими статины. Включенные в исследование пациенты не страдали циррозом с последующим наблюдением в течение одного года [25]. В этом отчете не удалось рассмотреть несколько искажающих факторов, в том числе оценку изменений метаболических факторов и потерю веса в течение года наблюдения, сосредоточив внимание в заключение этого отчета на безопасности использования статинов у пациентов с ВГС.

В недавнем исследовании использование статинов было связано со сниженным риском прогрессирования фиброза в когорте 543 пациентов с хроническим ВГС в исследовании HALT-C, за которыми наблюдали в течение 42 месяцев со сравнимыми гистологическими данными в течение последующего наблюдения. Скорректированное отношение рисков (ОР) составило 0,31 (0,1–0,97) со значительным снижением на 0,34 балла по шкале Ishak для пациентов, постоянно принимающих статины [26], по сравнению с теми, кто не принимал их, с поправкой на другие потенциально смешанные факторы, связанные с прогрессированием фиброза.

Данные, полученные из когорты ERCHIVES, включающей 7248 пациентов, связывают использование статинов с повышенным ответом на противовирусное лечение на основе интерферона с повышенным устойчивым вирусологическим ответом (УВО) (отношение шансов (ОШ) 1,44), снижением развития и прогрессирования цирроза в течение 10 лет наблюдения (ОР 0,56) в соответствии с показателем фиброза 4 (FIB-4) и снижением частоты случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (ОР 0,51) как у пациентов с УВО, так и у пациентов без УВО [27]. Совпадающие результаты были опи-

саны в популяционном ретроспективном когортном исследовании на Тайване, в котором изучалась информация из базы данных 226 856 пациентов с ВГС, где дозозависимое снижение развития цирроза наблюдалось у пациентов, принимавших статины, с более высоким снижением возникновения цирроза у пациентов, принимавших более высокие дозы статинов, кумулятивные точные дозы (скорректированное ОР 0,13) [28]. Невозможно было полностью устранить многочисленные искажающие факторы, так как группа, принимающая статины, чаще использовала другие сердечно-сосудистые препараты (например, метформин, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) и чаще имела сопутствующие заболевания.

Аналогичное популяционное ретроспективное когортное исследование связи применения статинов с развитием и декомпенсацией цирроза печени было проведено у тайваньских пациентов с вирусом гепатита В (ВГВ). У пациентов, принимавших статины, реже развивался цирроз печени (ОР 0,51) и было меньше эпизодов декомпенсации (ОР 0,53) после поправки на множественные смешанные факторы (возраст, пол, индекс сопутствующих заболеваний, гипертензия, диабет, гиперлипидемия, ГЦК, ожирение, НАЖБП, прием аспирина, прием лекарств от диабета, лечение хронического гепатита В и другие препараты, снижающие уровень липидов). В этом отчете также описан дозозависимый положительный эффект статинов при циррозе печени. Описан также положительный эффект применения статинов на общую смертность в этой когорте больных ВГВ. В этом исследовании применение препаратов, снижающих уровень триглицеридов (фибратов), также было связано со снижением риска цирроза (ОР 0,67), но не было связано с декомпенсацией цирроза. Другие гиполипидемические препараты не влияли на цирроз печени [29].

Неалкогольная жировая болезнь печени

В поперечном исследовании 6358 здоровых пациентов использование статинов не было связано с наличием НАЖБП, диагностированной с помощью УЗИ брюшной полости, а также с наличием или степенью фиброза, оцениваемой с помощью неинвазивных маркеров FIB-4 и индекса жировой дистрофии печени [30]. Данные другого поперечного исследования оценивали эффект статинов у 1201 пациента с НАЖБП высокого риска (возраст 50 лет, тяжелое ожирение, индекс массы тела, половина из них с нарушенной гликемией натощак (НГН)/сахарным диабетом 2 типа) без цир-

роза печени, у которых была проведена биопсия печени. По крайней мере, 6 месяцев предыдущего приема статинов ассоциировались с меньшим риском развития стеатоза (ОШ 0,09), меньшим воспалением (ОШ 0,25) и уменьшением наличия стадии фиброза F2-F4 (ОШ 0,42), по сравнению с пациентами, не принимающими статины [31].

Первичный билиарный холангит

Использование статинов при ХЗП приводит к улучшению холестаза при применении симvastатина у пациента с первичным билиарным холангитом (ПБХ) [32]. Кроме того, проспективные исследования статинов и ПБХ были сосредоточены на профиле безопасности этого препарата у этих пациентов, показывая улучшение профиля липидов и сосудистой функции, измеренной с помощью потоко-опосредованной дилатации (FMD) плечевой артерии при использовании аторvastатина, без ухудшения функциональных тестов печени или холестаза [33]. Аналогичные результаты получены в ходе рандомизированного контрольного исследования (РКИ) симvastатина у пациентов с ПБХ, в котором было обнаружено улучшение антиоксидантного статуса по сравнению с плацебо путем оценки содержания гидропероксидов липидов в сыворотке крови [34].

Цирроз печени и портальная гипертензия

Накоплено все больше данных, посвященных использованию статинов у пациентов с циррозом печени независимо от этиологии, в дополнение к некоторым из вышеупомянутых исследований у пациентов с ВГВ и ВГС [28, 29]. Ретроспективное исследование S. Kumar et al. оценило использование статинов у 81 пациента с циррозом печени для выявления повышенной смертности или декомпенсации со средним периодом наблюдения 36 месяцев. Данные показывают, что использование статинов было связано с более низкой смертностью (ОР 0,53) и меньшим количеством эпизодов печеночной декомпенсации (ОР 0,63) в многомерном анализе [35]. Следует отметить, что у группы пациентов, принимающих статины, была значительно более высокая распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), сахарного диабета и ишемической болезни сердца.

Использование статинов было связано со снижением риска декомпенсации и смертности у пациентов с циррозом, связанным с ВГС. Ретроспективная когорта с использованием реестра клинических случаев описывает эффект статинов у 685 пациентов с циррозом гепатита С. По сравнению

с пациентами, не принимавшими статины, статинотерапия ассоциировалась с меньшим количеством эпизодов декомпенсации цирроза (ОР 0,55) и смерти (ОР 0,56) у лиц, принимающих статины. Не сообщалось о различиях в сопутствующих заболеваниях, метаболических состояниях или функции печени между группами. Положительный эффект статинов в отношении декомпенсации цирроза и смертности сохранялся в течение 10 лет после поправки на возраст, индекс FIB-4, уровень альбумина в сыворотке, баллы по шкале Чайлда-Пью [36].

В недавно опубликованном тайваньском когортном исследовании оценивается эффект применения статинов у 1350 пациентов с циррозом печени, где также было описано дозозависимое снижение риска декомпенсации, смертности и ГЦК от приема статинов. В зависимости от этиологии защитное действие статинов на риск декомпенсации присутствовало при хронической инфекции ВГВ (ОР 0,39) и ВНС (ОР 0,51), но статистическая значимость исчезала при алкогольном циррозе (ОР 0,69, ДИ 0,47–1,07). Влияние статинов на смертность наблюдалось только при циррозе, связанном с ВГВ, но не при циррозе, связанном с ВГС и алкоголем. Более того, риск ГЦК был погранично значимым при циррозе, связанном с ВГС, и незначительным при циррозе, связанном с ВГВ и алкоголем [37].

Благоприятный эффект статинов был также описан в отношении частоты инфекций, требующих госпитализации, у лиц с компенсированным циррозом печени. Ретроспективные данные показали, что у 154 пациентов, принимающих статины, риск развития инфекционных поражений печени значительно ниже по сравнению с лицами, которые не принимали статины или принимали другие гиполипидемические препараты. Кроме того, у пациентов, получавших статины, был более низкий индекс сопутствующих заболеваний, меньший риск развития цирроза печени, связанного с ВГС или алкоголем [38].

В исследовании, включавшем 30 пациентов с компенсированным циррозом, прием 40 мг симvastатина приводил к увеличению печеночного кровотока и снижению печеночного синусоидального сопротивления, не влияя на градиент венозного давления печени (ГВДП). Вероятным механизмом, который отвечал за данный эффект, является увеличение продукции оксида азота в печеночных венах и последующее расширение данных сосудов [39].

Влияние на печеночное портальное давление после одного месяца непрерывного перорального приема возрастающей дозы

симвастатина было продемонстрировано в многоцентровом РКИ у 59 пациентов с циррозом печени, где почти у половины пациентов были асцит и варикозно расширенные вены пищевода как клинические признаки портальной гипертензии. В группе, получавшей симвастатин, наблюдалось снижение ГВПД на 8,3 %, что было значимым как у пациентов, получавших β -адреноблокаторы (11,0%), так и у тех, кто их не получал (5,9%). Почти 30% пациентов в экспериментальной группе достигли цели лечения по снижению на 20 % от исходного уровня или нормализации ГВПД. Благоприятные эффекты также наблюдались у ранее декомпенсированных пациентов. По сравнению с плацебо, введение симвастатина улучшило клиренс индоцианина зеленого, что свидетельствует об улучшении перфузии и функции печени. В экспериментальной группе не наблюдалось влияния на системную гемодинамику или учащения нежелательных явлений [40].

Более длительное лечение симвастатином по сравнению с плацебо при тяжелой портальной гипертензии оценивали в слепом рандомизированном контролируемом исследовании. Три месяца приема симвастатина в дозе 40 мг у 24 пациентов привели к значительному снижению ГВПД. Наибольший эффект отмечен у пациентов с предшествующим варикозным кровотечением и средним/крупным варикозным расширением вен пищевода. Опять же, не было зарегистрировано значительного увеличения побочных эффектов от использования симвастатина [41].

Этот очевидный положительный эффект симвастатина при варикозном расширении вен пищевода и частоте повторных кровотечений не был подтвержден в недавнем многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании. В этом исследовании 158 пациентов с циррозом печени получали симвастатин в дозе 40 мг и наблюдались в течение 24 месяцев. Частота повторных варикозных кровотечений не отличалась между группой, принимающей статины, и контрольной группой (не принимающей статины) ($p = 0,58$), но в группе симвастатина наблюдалось увеличение выживаемости пациентов ($p = 0,03$). В группе пациентов, принимающих симвастатин, по сравнению с плацебо не наблюдалось различий во влиянии на вторичные исходы, связанные с осложнениями цирроза (например, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром или тромбоз воротной вены) [42]. Частота связанных с этим нежелательных явлений в группе пациентов, принимающих сим-

вастатин, составила 8 %, но не была выше, чем в группе плацебо. Следует отметить, что у двух пациентов с прогрессирующим циррозом развился рабдомиолиз, что вызвало некоторые опасения по поводу безопасности статинов у пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием печени.

Недавний систематический обзор и метаанализ существующих данных об использовании статинов и риске развития цирроза, а также о возникновении связанных с циррозом осложнений у пациентов с ХЗП показали, что существует вероятная связь между использованием статинов и более низким риском печеночной недостаточности, декомпенсации и смертности и что статины могут уменьшить портальную гипертензию у этих пациентов [43].

Гепатоцеллюлярная карцинома

Также было описано, что использование статинов обратно пропорционально заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Эпидемиологические ретроспективные исследования показали снижение частоты ГЦК (ОШ 0,32) у пациентов, принимающих статины, по сравнению с контрольной группой [44]. В когорте из 27 883 пациентов с ВГС отмечено снижение риска развития ГЦК у лиц, принимающих статины, причем был характерен выраженный дозозависимый эффект. Отношение риска развития ГЦК при суточных дозах 28–89 мг составило 0,66 (95 % ДИ, 0,59–0,74), при суточной дозе 90–180 мг – 0,47 (95 % ДИ, 0,40–0,56), что свидетельствует о том, что более высокая доза статинов имеет лучший эффект в профилактике ГЦК [45].

Доказательства роли статинов в профилактике ГЦК обобщены в систематическом обзоре и метаанализе, включающем 10 исследований с участием более 1,4 млн пациентов с 4298 случаями ГЦК. По данным метаанализа прием статинов значимо снижает риск развития ГЦК ОШ 0,63 (95 % ДИ 0,52–0,76) [46].

Заключение

Таким образом, статинотерапевтические препараты являются весьма безопасными и эффективными препаратами для ведения пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени. Представления об эффектах и безопасности статинов изменились в последнее время. Так, первоначально статины рассматривались как опасные гепатотоксические препараты, однако современные исследования свидетельствуют о том, что эта группа гиполипидемических препаратов может оказывать положительное влияние на патогенез различных хронических заболеваний

печени (вирусных гепатитов В и С, цирроза печени, неалкогольной жировой болезни печени) и их осложнений.

Список литературы

1. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30101> (дата обращения: 29.07.2022).
2. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. О роли pcsk9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты // Молекулярная медицина. 2021. Т. 19. № 2. С. 8–15.
3. Чаулин А.М. Гиполипидемические препараты, ингибирующие пропротеиновую конвертазу субтилизин-кexсинового типа 9 (pcsk9): моноклональные антитела, антисмысловые олигонуклеотиды, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 1. С. 37–46.
4. Chou R., Dana T., Blazina I., Daeges M., Jeanne T.L. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016. Vol. 316. No. 19. P. 2008–2024.
5. Чаулин А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике // Клиническая практика. 2022. Т. 13. № 2. С. 98–107.
6. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L., Blumenthal R., Danesh J., Smith G.D., DeMets D., Evans S., Law M., MacMahon S., Martin S., Neal B., Poulter N., Preiss D., Ridker P., Roberts I., Rodgers A., Sandercock P., Schulz K., Sever P., Simes J., Smeeth L., Wald N., Yusuf S., Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016. Vol. 388. No. 10059. P. 2532–2561.
7. Сафина Д.Д., Зиганшина Л.Е. Статины и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: есть ли смысл? // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94. № 6. С. 924–932.
8. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Роль биопрепаратов в профилактической кардиологии // Научное обозрение. Биологические науки. 2021. № 2. С. 10–16. URL: <https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1224> (дата обращения: 29.07.2022).
9. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016. Vol. 388. No. 10053. P. 1603–1658.
10. Francque S.M., van der Graaff D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. J Hepatol. 2016. Vol. 65. No. 2. P. 425–43.
11. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 3. С. 91–99.
12. Berzigotti A., Erice E., Gilabert R., Reverter E., Abraldes J.G., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. Cardiovascular risk factors and systemic endothelial function in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2013. Vol. 108. No. 1. P. 75–82.
13. Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A. The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014. Vol. 8 (3 Suppl). P. S47–57.
14. Schierwagen R., Uschner F.E., Magdaleno F., Klein S., Trebicka J. Rationale for the use of statins in liver disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017. Vol. 312. No. 5. P. G407–G412.
15. Sirtori C.R. The pharmacology of statins. Pharmacol Res. 2014. Vol. 88. P. 3–11.
16. Arnaboldi L., Corsini A. Do structural differences in statins correlate with clinical efficacy? Curr Opin Lipidol. 2010. Vol. 21. No. 4. P. 298–304.
17. Desai C.S., Martin S.S., Blumenthal R.S. Non-cardiovascular effects associated with statins. BMJ. 2014. Vol. 349. P. g3743.
18. Чаулин А.М., Ваньков В.А. Статины и окислительный стресс при сердечно-сосудистой патологии // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. № 6. С. 398–417.
19. Чаулин А.М. О клиническом значении плеiotропных эффектов статинов // Тенденции развития науки и образования. 2022. № 86–3. С. 115–118.
20. Trebicka J., Schierwagen R. Statins, Rho GTPases and KLF2: new mechanistic insight into liver fibrosis and portal hypertension. Gut. 2015. Vol. 64. No. 9. P. 1349–1350.
21. Blaha M.J., Martin S.S. How do statins work?: changing paradigms with implications for statin allocation. J Am Coll Cardiol. 2013. Vol. 62. No. 25. P. 2392–2394.
22. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. Т. 19. № 2. С. 34–41.
23. Чаулин А.М., Ваньков В.А. О значении плеiotропных эффектов статинов в периперационном периоде при операциях на сердце // Тенденции развития науки и образования. 2022. № 86–3. С. 118–121.
24. Izadpanah R., Schächtele D.J., Pfnür A.B., Lin D., Slakey D.P., Kadowitz P.J., Alt E.U. The impact of statins on biological characteristics of stem cells provides a novel explanation for their pleiotropic beneficial and adverse clinical effects. Am J Physiol Cell Physiol. 2015. Vol. 309. No. 8. P. 522–531.
25. Henderson L.M., Patel S., Giordano T.P., Green L., El-Serag H.B. Statin therapy and serum transaminases among a cohort of HCV-infected veterans. Dig Dis Sci. 2010. Vol. 55. No. 1. P. 190–5.
26. Simon T.G., King L.Y., Zheng H., Chung R.T. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2015. Vol. 62. No. 1. P. 18–23.
27. Butt A.A., Yan P., Bonilla H., Abou-Samra A.B., Shaikh O.S., Simon T.G., Chung R.T., Rogal SS; ERCHIVES (Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans) Study Team. Effect of addition of statins to antiviral therapy in hepatitis C virus-infected persons: Results from ERCHIVES. Hepatology. 2015. Vol. 62. No. 2. P. 365–74.
28. Yang Y.H., Chen W.C., Tsan Y.T., Chen M.J., Shih W.T., Tsai Y.H., Chen P.C. Statin use and the risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2015. Vol. 63. No. 5. P. 1111–7.
29. Huang Y.W., Lee C.L., Yang S.S., Fu S.C., Chen Y.Y., Wang T.C., Hu J.T., Chen D.S. Statins Reduce the Risk of Cirrhosis and Its Decompensation in Chronic Hepatitis B Patients: A Nationwide Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2016. Vol. 111. No. 7. P. 976–85.
30. Oni E.T., Sinha P., Karim A., Martin S.S., Blaha M.J., Agatston A.S., Blumenthal R.S., Meneghelo R.S., Conceicao R.D., Santos R.D., Nasir K. Statin use is not associated with presence of and severity of nonalcoholic fatty liver disease. Arch Med Res. 2014. Vol. 45. No. 1. P. 52–57.
31. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., Mancina R.M., Pipitone R., Karja V., Maggioni M., Kakela P., Wiklund O., Mozzi E., Grimaudo S., Kaminska D., Rametta R., Craxi A., Fargion S., Nobili V., Romeo S., Pihlajamäki J., Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol. 2015. Vol. 63. No. 3. P. 705–712.
32. Kamisako T., Adachi Y. Marked improvement in cholestasis and hypercholesterolemia with simvastatin in a patient with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 1995. Vol. 90. No. 7. P. 1187–1188.

33. Stojakovic T., Claudel T., Putz-Bankuti C., Fauler G., Scharnagl H., Wagner M., Sourij H., Stauber R.E., Winkler K., März W., Wascher T.C., Trauner M. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment. *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 209. No. 1. P. 178–183.
34. Cash W.J., O'Neill S., O'Donnell M.E., McCance D.R., Young I.S., McEneny J., McDougall N.I., Callender M.E. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2013. Vol. 33. No. 8. P. 1166–1174.
35. Kumar S., Grace N.D., Qamar A.A. Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci.* 2014. Vol. 59. No. 8. P. 1958–1965.
36. Mohanty A., Tate J.P., Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. No. 2. P. 430–40.e1.
37. Chang F.M., Wang Y.P., Lang H.C., Tsai C.F., Hou M.C., Lee F.Y., Lu C.L. Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus and hepatitis C virus-related cirrhosis: A population-based study. *Hepatology*. 2017. Vol. 66. No. 3. P. 896–907.
38. Motzkus-Feagans C., Pakyz A.L., Ratliff S.M., Bajaj J.S., Lapane K.L. Statin use and infections in Veterans with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 38. No. 6. P. 611–618.
39. Zafra C., Abalde J.G., Turnes J., Berzigotti A., Fernández M., García-Pagán J.C., Rodés J., Bosch J. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. No. 3. P. 749–755.
40. Abalde J.G., Albillos A., Bañares R., Turnes J., González R., García-Pagán J.C., Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. No. 5. P. 1651–1658.
41. Pollo-Flores P., Soldan M., Santos U.C., Kunz D.G., Mattos D.E., da Silva A.C., Marchiori R.C., Rezende G.F. Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: A randomized controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2015. Vol. 47. No. 11. P. 957–963.
42. Abalde J.G., Villanueva C., Aracil C., Turnes J., Hernandez-Guerra M., Genesca J., Rodriguez M., Castellote J., García-Pagán J.C., Torres F., Calleja J.L., Albillos A., Bosch J. BLEPS Study Group. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. No. 5. P. 1160–1170.e3.
43. Kim R.G., Loomba R., Prokop L.J., Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 15. No. 10. P. 1521–1530.e8.
44. McGlynn K.A., Divine G.W., Sahasrabudhe V.V., Engel L.S., VanSlooten A., Wells K., Yood M.U., Alford S.H. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma in a U.S. population. *Cancer Epidemiol.* 2014. Vol. 38. No. 5. P. 523–527.
45. Tsan Y.T., Lee C.H., Ho W.C., Lin M.H., Wang J.D., Chen P.C. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol.* 2013. Vol. 31. No. 12. P. 1514–1521.
46. Singh S., Singh P.P., Singh A.G., Murad M.H., Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. No. 2. P. 323–332.

УДК 616.314-089.23

АНАЛИЗ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОГО КОМПЛЕКСА В КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Щербаков Л.Н., Ягупова В.Т., Дмитриенко Т.Д., Мансур Ю.П., Дмитриенко Д.С.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград,

e-mail: violeta.yagupova@mail.ru

Проведен обзор 50 источников литературы, освещающих методы исследования черепно-лицевого комплекса, чтобы определить целесообразность проведения дополнительных исследований, с использованием современных представлений о взаимосвязи вариантов формы и размеров зубных дуг, с размерами гнатической части лица, анализом профиля лица и расположения губ относительно стабильных анатомических ориентиров. Анализ методов исследования черепно-лицевого комплекса показал различные мнения специалистов по данному вопросу. Одни исследователи уделяют внимание морфометрическим исследованиям с анализом вертикальных и горизонтальных параметров головы, лица и его отдельных частей. При этом определяются индексные величины, позволяющие классифицировать различные варианты. Другие специалисты обращают внимание на комплексный подход, включая сочетание одонтометрических, биометрических, морфометрических методов с рентгенологическим исследованием, включая анализ телерентгенограмм в различных проекциях и методы конусно-лучевой компьютерной томографии. Показаны особенности измерения лица и его гнатической части у людей с аномалиями и деформациями челюстно-лицевой области врожденного и приобретенного генеза. Результаты проведенного анализа могут быть полезны врачам-стоматологам, морфологам и смежным специалистам в изучении особенностей кранио-фациального комплекса в различные периоды онтогенеза.

Ключевые слова: одонтометрия, биометрия зубных дуг, морфометрия кранио-фациального комплекса

ANALYSIS OF METHODS FOR THE STUDY OF THE CRANIOFACIAL COMPLEX IN CLINICAL DENTISTRY

Scherbakov L.N., Yagupova V.T., Dmitrienko T.D., Mansur Yu.P., Dmitrienko D.S.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Volgograd,

e-mail: violeta.yagupova@mail.ru

A review of 50 sources of literature covering the methods of studying the craniofacial complex was carried out in order to determine the feasibility of conducting additional studies, using modern ideas about the relationship of variants of the shape and size of the dental arches, with the size of the gnathic part of the face, analysis of the profile of the face and the location of the lips relative to stable anatomical landmarks. Analysis of the methods of studying the craniofacial complex showed different opinions of experts on this issue. Some researchers pay attention to morphometric studies with the analysis of vertical and horizontal parameters of the head, face and its individual parts. At the same time, index values are determined that allow classifying various variants. Other specialists pay attention to an integrated approach, including a combination of measurements of teeth, biometric, morphometric methods with X-ray examination, including the analysis of telerecortgenograms in various projections and methods of cone-beam computed tomography. The features of the measurement of the face and its gnathic part in people with anomalies and deformities of the maxillofacial region of congenital and acquired genesis are shown. The results of the analysis can be useful to dentists, morphologists and related specialists in studying the features of the craniofacial complex in different periods of ontogenesis.

Keywords: measurements of teeth, biometrics of dental arches, morphometry of the cranio-facial complex

Методы исследования лица и черепно-лицевой области в целом входят в обязательный протокол диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в клинике ортодонтии и ортопедической стоматологии. С появлением новых и совершенствованием общепринятых методов исследования черепно-лицевого комплекса предлагаются современные клинические протоколы диагностики и лечения аномалий окклюзии в сочетании с дефектами дентальных арок, различных по протяженности и локализации [1, 2].

Методам исследования черепно-лицевого комплекса в морфологии и клинической стоматологии уделяется достаточно

серьезное внимание на протяжении многих десятилетий [3, 4]. Все исследования, проводимые на пациентах, в частности на лице, проводятся, как правило, после получения письменного согласия пациентов, согласованного с локальными этическими комитетами [5]. Лицо человека является главной характеристикой его внешности, и лицу уделяется особое внимание как самим пациентом, так и специалистами различного профиля. В связи с этим совершенствование хрестоматийных и разработка новых методов исследования лица является актуальной проблемой стоматологии, морфологии и судебной медицины.

При этом проводится оценка как всего комплекса в целом, с расчётом черепных и лицевых индексов, так и с измерением отдельных анатомических структур лицевого отдела и особенно его гнатической части [6].

Представлены данные о половых и расовых особенностях кранио-фациального комплекса (КФК) и отмечено, что соразмерность лицевых структур, в частности диагональных размеров лица и его ширины в дистальном отделе, оказывают большее влияние на параметры дентальных арок, чем половой диморфизм [7].

Достаточно серьёзное внимание в клинике уделяется особенностям КФК в различные возрастные периоды и связанным с этим закономерностям роста и развития как всей головы в целом, так и отдельных её частей. Наиболее вариабельной частью головы в постнатальном онтогенезе является лицевой отдел и, в частности, его гнатическая часть. Изменчивость гнатической части обусловлена сменой молочных зубов на постоянные. В связи с этим в периоде сменного прикуса не рекомендуют использовать лицевые индексы Гарсона и Изара, применяемые для определения типа лица у взрослых пациентов [8, 9].

Не оставлен без внимания период прикуса молочных зубов. Показаны особенности и методы исследования КФК и зубных дуг с возможностью построения графической её формы у детей исследуемого возрастного периода [10].

Определена корреляция размеров межклыкового расстояния с размерами наружного носа, в частности между латеральными стенками крыльев носа («an-an») [11]. Обращает на себя внимание использование различных анатомических точек при измерении наружного носа, для определения взаимосвязи с передними параметрами ширины дентальных арок (межклыковое расстояние). Одни специалисты, как нами отмечено, используют наружные точки крыльев носа, другие в качестве ориентира используют точки «ас» (ale curvature), принятые в качестве стандарта морфометрических исследований лица, что отражается на величине клыково-назального коэффициента [12].

Трансверсаль дистальной части лица при морфологических и клинических исследованиях рекомендовано измерять между скуловыми точками «zy-zy» (zygion) и показано, что эти размеры коррелируют с размерами передней группы зубов верхней челюсти. Рассчитан индекс, позволяющий определить размеры передних зубов, при котором сумма ширины коронковых частей постоянных верхних резцов составляет в среднем от 22 до 25 %, что и определяет

нормодонтизм передних зубов и их соответствие размерам КФК. При относительном показателе менее 21 % у людей, как правило, размеры передних зубов относят к микродонтному варианту, а при увеличении показателя более 26 % определяют несоответствие размеров зубов параметрам КФК вследствие их макродонтизма [13, 14].

По данным других специалистов, измерение дистальной трансверсали лица целесообразнее проводить между трагиональными точками «t-t» (tragion), считая при этом, что данный метод является наиболее оптимальным при исследовании лицевого отдела головы, в частности гнатического отдела. Отмечают, что межскуловое расстояние является наиболее подходящим для оценки мозгового отдела лица [15, 16]. К тому же точки «t» (tragion) располагаются вблизи расположения суставных головок мышечка нижней челюсти, что подчеркивает их связь с гнатической областью лица.

Заслуживают внимания мнения исследователей, которые используют трансверсаль между точками «t-t» (tragion), для расчёта гнатического индекса лица, как её отношение к величине суммарного показателя диагоналей лица обеих сторон. Определено, что величина индекса более 0,52 условных единиц, но менее 0,56 характеризует мезогнатический тип лица [17]. Увеличение показателя более 0,56 единиц свойственно людям с брахиогнатическими вариантами лица. При уменьшении величины индекса менее 0,51 тип лица, как правило, рекомендуют относить к долихогнатическому варианту, при котором визуально лицо определяется как узкое и вытянутое в переднем направлении [18].

Как было отмечено ранее, диагональные размеры лица определяют его размер в передне-заднем направлении, что позволяет получить специалистам корреляционные связи с диагональными размерами зубных дуг и с одонтометрическими показателями в целом [19]. Показано, что отношение суммарной величины диагоналей правой и левой стороны к коэффициенту 2,2 определяет длину верхней дентальной арки, ограниченной вторыми молярами [20].

Трансверсальные размеры лица, как в переднем, так и в дистальном отделах, определяют не только размеры зубных дуг в различные периоды онтогенеза, но и позволяют прогнозировать параметры искусственных зубных дуг при моделировании зубных протезов различных конструкций [21]. В литературных источниках имеются сведения об особенностях морфологии лица у людей с полной адентией и показано, что размеры лица в трансверсальном и диагональном направлениях являются осново-

полагающими при выборе размеров искусственных зубов, прогнозировании формы искусственной дентальной арки в полных съёмных протезах [22].

Среди многообразия методов клинического исследования КФК в клинической стоматологии широкое распространение получили методы фотостатического исследования лица в различных проекциях. На фотографиях в прямой проекции отмечают особенности расположения сторон лица относительно условной срединной вертикали. Относительно указанного ориентира определяется симметрия/асимметрия лица и её взаимосвязь с асимметричной формой зубных дуг [23]. Кроме того, на фотографиях в фас оценивается назальная, зрачковая и губная линии, расположение которых относительно друг друга (параллельность/непараллельность) является диагностическим признаком трансверсальной дивергентной окклюзии и скелетных форм аномалий положения челюстей.

Другой не менее важной проекцией является боковая проекция (профиль). При этом снимки делают с обеих сторон и проводят оценку профиля лица с учетом рекомендаций специалистов. Отмечено, что большинство методов фотостатического анализа профильных фотографий основано на оценке расположения подбородочных точек «gn» (gnathion) и «rog» (rogonion). Кроме того, подбородочные точки служат ориентиром для построения вертикальных линий, оценивающих эстетику губ. Заслуживает внимания мнение исследователей, которые считают нецелесообразным использование подбородочных точек ввиду вариабельности исследуемой морфологической структуры. К тому же вариабельность размеров подбородка не коррелирует с размерами нижних дентальных арок. Наиболее оптимальной вертикалью лица на профильных фотографиях является назальная линия, соединяющая назальную и субназальную точки (n-sn). Представлены аргументированные сведения, что указанный ориентир является наиболее оптимальным для оценки положения губ [24]. Авторами отмечено, что по положению губ относительно назальной линии, возможно определение трузионного типа дентальных арок. Показано, что при физиологической окклюзии и мезотрузионном типе зубных арок верхняя губа, как правило, касается назальной линии. Протрузионное положение резцов способствует положению верхней губы впереди, по отношению к назальной линии. При физиологических вариантах ретрузии передних зубов верхняя губа, как правило, не доходит до назальной линии. Данный

метод исследования может служить альтернативой широко используемым в клинической ортодонтии линиям Штайнера и Риккетса, определяющим эстетику положения губ при оптимальных размерах подбородочного выступа. Кроме фотостатического анализа в клинической стоматологии используются методы рентгенологического исследования головы в различных проекциях, включая конусно-лучевую компьютерную томографию.

Данные морфометрии КФК многие исследователи рекомендуют сравнивать с рентгенологическими исследованиями, систематизирующими комплексные исследования. Кроме того, подобные исследования расширяют представления об особенностях положения челюстных костей в структуре КФК и служат признаками полового диморфизма [25].

Среди рентгенологических методов исследования особое значение отводится телерентгенографии в боковой проекции, позволяющей определить соотношение челюстных костей, зубочелюстных сегментов (особенно сегментов медиальных резцов) в ходе диагностических мероприятий и определения тактики комплексного лечения пациентов с аномалиями челюстно-лицевой области (ЧЛЮ) [26, 27].

Боковые телерентгенограммы позволяют определить нормальное положение окклюзионной (протетической) плоскости вне зависимости расположения резцов и группы моляров, которые могут занимать аномальное положение [28, 29].

Метод КЛКТ, по мнению исследователей, является наиболее универсальным в плане оценки морфологии костных структур черепно-лицевого комплекса [30–32].

Проанализировав данные оценки КЛКТ совместно с парами моделей челюстей, полученных из гипса, при исследовании 151 человека с физиологическим прикусом, специалисты пришли к выводу о зависимости гнатических типов лица, в частности доливо-мезо- и брахиогнатических, от дентальных типов зубных систем, а именно, макро-, микро и нормодентальных. Данные обоснованы приведенными статистическими расчетами и измерениями основных параметров лица и дентальных арок и рекомендованы для клинического использования в ортопедической стоматологии и ортодонтии. Кроме того, предложены современные методы исследования КФК и лица. Представлен сравнительный анализ размеров суставного треугольного пространства, образованными линиями, соединяющими полюса суставных головок на КЛКТ с размерами нижнечелюстных дентальных арок [33].

Интересные наблюдения представили исследователи при сравнении размеров суставных ямок с трузионным наклоном передних зубов. Авторы определили модульные значения суставных головок, суставных ямок и степень конгруэнтности сочленения в зависимости от наклона передних зубов [34]. Протрузионное положение резцов определяет суставную ямку как вытянутую в переднезаднем направлении и низкую по вертикали, определив такой тип сустава как брахитемпоральный. В то же время при физиологических вариантах ретрузии передних зубов форма ямки выглядела как узкая, но высокая (долихотемпоральный тип сустава).

Не менее важным аспектом анализа взаиморасположения частей лицевого отдела головы является их взаимозависимость от размеров зубных дуг и составляющих их коронковых частей зубов. Установлено многообразие клинических вариантов дентальных арок, находящихся в физиологических окклюзионных соотношениях [35–37].

При этом в учебниках и учебных пособиях представлены современные методы одонтометрического анализа, биометрии дентальных арок с учётом индивидуальных характеристик и вариабельности структур [38, 39].

В монографиях, посвященных морфологии зубов человека, детально представлены методы одонтоскопии, одонтометрии и одонтографии зубов обеих генераций. Исследователи рассматривают нативные препараты в различных нормах, описывая особенности морфологических деталей каждого класса (группы) зубов. Особое внимание уделено методам одонтометрии, представлены преимущества и недостатки известных и предложенных методик. Авторы представили сведения о половых различиях зубов, среди которых размеры зубов не всегда являются определяющими в оценке полового диморфизма. Интерес исследователей привлекал изгиб эмалево-цементной границы, особенности перехода коронки зуба в корень. Показаны особенности расположения зубов в дентальной арке и соразмерность антагонистов различных классов зубов [40, 41].

Особенности и методы одонтоглифики представлены в оценке анализа частной анатомии постоянных зубов и определено её значение в учебной, практической и научной деятельности морфологов и клиницистов [42]. Представлена вариабельность размеров зубов у людей с оптимальными, как правило с физиологическими, вариантами прикуса [43].

Учитывая различные варианты интерпретации термина «зубная дуга» в совре-

менной литературе, дано четкое объяснение указанного термина. В связи с этим проводятся разграничения понятий: «вестибулярная зубная дуга», «язычная альвеолярная дуга» и «зубоальвеолярная дуга». Под зубной дугой авторы предлагают анализировать зубную дугу, образованную соединением точек, которые располагаются на выпуклой части вестибулярного контура коронковой части зуба. При этом рекомендуют считать язычной альвеолярной дугой кривую линию, образованную соединением точек, расположенных в межзубных промежутках с язычной стороны дентальной арки. Показана взаимосвязь размеров зубов с диагональными размерами зубной арки [44].

Особое значение морфологии лица отводится при аномалиях ЧЛО [45, 46]. Представлены особенности лица у людей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, с врожденной патологией, отличающейся многообразием клинических вариантов и функциональных нарушений [47].

Отмечены особенности морфологии лица в различные возрастные периоды онтогенеза с учетом соматотипов исследуемых пациентов различных групп населения [48].

Результаты исследования 273 пациентов с различными соматотипами при физиологическом прикусе позволили установить корреляции между размерами и формами костных элементов нижнечелюстного сочленения и показателями конгруэнтности сустава. Специалистами отмечено, что объём суставной головки примерно в два раза меньше объёма ямки и показатель конгруэнтности составлял $56,65 \pm 2,12\%$. При анализе конституциональных типов установлено, что овальная форма суставной головки, как правило, чаще встречается у лиц мужского пола атлетического телосложения (индекс Пинье) и нормостенической конституции с учётом индекса Рис-Айзека [49, 50].

Заключение

Таким образом, анализ методов исследования черепно-лицевого комплекса показал различные мнения специалистов по данному вопросу. Одни исследователи уделяют внимание морфометрическим исследованиям с анализом вертикальных и горизонтальных параметров головы, лица и его отдельных частей. При этом определяются индексные величины, позволяющие классифицировать различные варианты. Другие специалисты обращают внимание на комплексный подход, включая сочетание одонтометрических, биометрических, морфометрических методов с рентгенологическим исследованием, включая анализ телерентге-

нограмм в различных проекциях и методы конусно-лучевой компьютерной томографии. Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы показал целесообразность проведения дополнительных исследований с использованием современных представлений о взаимосвязи вариантов формы и размеров зубных дуг, с размерами гнатической части лица, анализом профиля лица и расположения губ относительно стабильных анатомических ориентиров.

Список литературы

1. Кочконян Т.С., Шкарин В.В., Доменюк Д.А., Потрясова А.М., Рожкова М.Г. Совершенствование клинических протоколов диагностики и ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий с учётом индивидуальных морфологических особенностей // Медицинский алфавит. 2021. № 12. С. 48–54.
2. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Современный подход к ведению истории болезни в клинике ортодонтии. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. 136 с.
3. Воробьев А.А., Дмитриенко С.В., Коневский А.Г., Краюшкин А.И. Клиническая анатомия и оперативная хирургия головы и шеи: учебное пособие для студентов I–II курсов стоматологического факультета / Волгоградский государственный медицинский университет. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. 249 с.
4. Краюшкин А.И., Перепелкин А.И., Вологина М.В. Очерки стоматологической анатомии. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2017. 312 с.
5. Седова Н.Н., Дмитриенко С.В. Ваш бизнес -6. Краюшкин А.И., Воробьев А.А., Александрова Л.И., Ефимова Е.Ю., Дмитриенко Д.С. Нормальная анатомия головы и шеи: учебник для студентов стоматологических факультетов. М.: Медицинская книга, 2012. 288 с.
7. Доменюк Д.А., Давыдова Б.Н., Порфириадис М.П. Изменчивость кефалометрических показателей у мужчин и женщин с мезоцефалической формой головы и различными конституциональными типами лица (Часть III) // Институт стоматологии. 2019. № 2 (83). С. 48–53.
8. Горелик Е.В., Дмитриенко Д.С., Измайлова Т.И., Краюшкин А.И. Особенности краниофациального комплекса в различные возрастные периоды // Морфология. 2006. № 4. С. 39.
9. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Арутюнова А.Г. Морфологические особенности строения лицевого скелета и клинико-диагностические подходы к лечению аномалий у детей в период раннего сменного прикуса // Стоматология детского возраста и профилактика. 2019. Т. 19. № 1 (69). С. 26–38.
10. Lepilin A.V., Fomin I.V., Domenyuk D.A. Diagnostic value of cephalometric parameters at graphic reproduction of tooth dental arches in primary teeth occlusion. Archiv EuroMedica. 2018. Vol. 8. No. 1. P. 37–38.
11. Ярадайкина М.Н., Севастьянов А.В., Дмитриенко Д.С. Клыково-назальный коэффициент для определения межклыкового расстояния // Ортодонтия. 2013. № 2. С. 38.
12. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Орфанова Ж.С. Сопоставительный анализ морфометрических параметров зубочелюстных дуг при различных вариантах их формы // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 2 (151). С. 59–65.
13. Дмитриенко С.В., Филимонова Е.В., Чижикова Т.С., Климова Н.Н. Способ оценки размеров зубов по индивидуальным параметрам лица. Патент на изобретение RU 2402265. 2010.
14. Дмитриенко С.В., Филимонова Е.В., Чижикова Т.С., Дмитриенко Д.С. К вопросу определения индивидуальных размеров постоянных зубов человека // Ортодонтия. 2009. № 2 (46). С. 20–23.
15. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Цатурян Л.Д., Ведешина Э.Г. Вариации строения размеров лицевого скелета и зубных рядов у мезоцефалов. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. 140 с.
16. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г. Комплексная оценка физиологической окклюзии постоянных зубов у людей с различными гнатическими и дентальными типами лица и зубных дуг // Медицинский алфавит. 2017. Т. 3. № 24 (321). С. 51–55.
17. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Аванисян В.М. Морфологические особенности строения лицевого скелета при физиологической окклюзии с учётом индивидуальной типологической изменчивости (Часть I) // Институт стоматологии. 2020. № 1 (86). С. 58–60.
18. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Аванисян В.М. Морфологические особенности строения лицевого скелета при физиологической окклюзии с учётом индивидуальной типологической изменчивости (Часть II) // Институт стоматологии. 2020. № 2 (87). С. 60–62.
19. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Гаглоева Н.Ф. Оценка корреляционной зависимости линейных параметров мезогнатических зубных дуг от размеров постоянных зубов // Институт стоматологии. 2015. № 4 (69). С. 78–80.
20. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Лепилин А.В., Ведешина Э.Г. Методы определения индивидуальных размеров зубных дуг по морфометрическим параметрам челюстно-лицевой области. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. 144 с.
21. Персин Л.С., Иванов Л.П., Краюшкин А.И. Основы протетической стоматологии детского возраста. М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2008. 192 с.
22. Шкарин В.В., Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н. Алгоритм определения размеров искусственных зубов по морфометрическим параметрам лица у людей с полной адентией // Стоматология. 2018. № 97 (6). С. 57–60. DOI: 10.17116/stomat20189706157.
23. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г. Оптимизация методов диагностики и лечения пациентов с асимметричным расположением антимеров (Часть II) // Институт стоматологии. 2017. № 1 (74). С. 76–79.
24. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Кочконян Т.С., Порфириадис М.П., Дмитриенко Т.Д. Особенности положения губ у людей с различными типами профиля лица в концепции эстетической стоматологии (Часть I) // Институт стоматологии. 2022. № 1 (94). С. 38–41.
25. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Ведешина Э.Г. Рентгено-морфометрические методы в оценке кефало-одонтологического статуса пациентов со сформировавшимся ортогнатическим прикусом постоянных зубов. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. 76 с.
26. Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Porfyriadis M.P. Major telereanthegogram indicators in people with various growth types of facial area. Archiv EuroMedica. 2018. Vol. 8. No. 1. P. 19–24.
27. Дмитриенко С.В., Краюшкин А.И., Дмитриенко Д.С., Ефимова Е.Ю. Топографо-анатомические особенности строения костной ткани резцово-нижнечелюстных сегментов // Стоматология. 2007. Т. 86. № 6. С. 10–12.
28. Мажаров В.Н., Коробкеев А.А., Доменюк Д.А., Шкарин В.В. Особенности ориентации окклюзионной плоскости у людей с различными типами гнатической части лица // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. Т. 16. № 1. С. 42–45.
29. Давыдов Б.Н., Кочконян Т.С., Доменюк Д.А. Концепция персонализированного подхода к конструированию окклюзионной поверхности зубных рядов с учётом кранио-

фациальной морфологии (Часть I) // Институт стоматологии. 2021. № 2 (91). С. 85–89.

30. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Лепилин А.В., Фомин И.В. Диагностические возможности конусно-лучевой компьютерной томографии при проведении краниоморфологических и краниометрических исследований в оценке индивидуальной анатомической изменчивости (Часть I) // Институт стоматологии. 2018. № 4 (81). С. 52–55.

31. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Лепилин А.В., Фомин И.В. Диагностические возможности конусно-лучевой компьютерной томографии при проведении краниоморфологических и краниометрических исследований в оценке индивидуальной анатомической изменчивости (Часть II) // Институт стоматологии. 2019. № 1 (82). С. 72–76.

32. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Лепилин А.В., Фомин И.В. Диагностические возможности конусно-лучевой компьютерной томографии при проведении краниоморфологических и краниометрических исследований в оценке индивидуальной анатомической изменчивости (Часть III) // Институт стоматологии. 2019. № 2 (83). С. 48–53.

33. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Коробкеева Я.А., Гринин В.М., Шкарин В.В. Анатомо-топографические особенности височно-нижнечелюстных суставов при различных типах нижнечелюстных дуг // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 2. С. 363–367.

34. Dmitrienko S.V., Fomin I.V., Domenyuk D.A., Kondratyuk A.A., Subbotin R.S. Enhancement of research method for spatial location of temporomandibular elements and maxillary and mandibular incisor. Archiv EuroMedica. 2019. Т. 9. № 1. Р. 38–44.

35. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г. Рентгенологические и морфометрические методы в комплексной оценке кефало-одонтологического статуса пациентов стоматологического профиля (Часть I) // Институт стоматологии. 2017. № 2 (75). С. 58–61.

36. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г. Рентгенологические и морфометрические методы в комплексной оценке кефало-одонтологического статуса пациентов стоматологического профиля (Часть II) // Институт стоматологии. 2017. № 3 (76). С. 32–35.

37. Коробкеев А.А., Доменюк Д.А., Шкарин В.В., Вейсгейм Л.Д., Коннов В.В. Анатомические особенности взаимозависимости основных параметров зубных дуг верхней и нижней челюстей человека // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13. № 1. С. 66–69.

38. Гончаров В.В., Краюшкин А.И. Методы измерения зубов. Волгоград, 1998. 48 с.

39. Дмитриенко С.В., Шкарин В.В., Дмитриенко Т.Д. Методы биометрического исследования зубочелюстных дуг: учебное пособие. Волгоград, Изд-во ВолГМУ, 2022. 220 с.

40. Шкарин В.В., Дмитриенко С.В., Доменюк Д.А. Основы моделирования зубов и построения зубных дуг. СПб.: Лань, 2021. 164 с.

41. Сапин М.Р., Краюшкин А.И. Анатомия зубов человека. М. – Новгород, 2003. 196 с.

42. Краюшкин А.И., Дмитриенко С.В. Частная анатомия постоянных зубов. Волгоград, 1998. 176 с.

43. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г. Вариабельность одонтометрических параметров у пациентов с физиологической окклюзией постоянных зубов и мезогнатическим типом зубных дуг // Институт стоматологии. 2015. № 3 (68). С. 74–77.

44. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г. Морфометрическая оценка зубочелюстных дуг при физиологической окклюзии постоянных зубов // Институт стоматологии. 2015. № 4 (69). С. 74–78.

45. Краюшкин А.И., Воробьев А.А., Фомина О.Л. Атлас аномалий и деформаций челюстно-лицевой области. М., 2006. 95 с.

46. Воробьев А.А., Краюшкин А.И. Морфологические особенности челюстно-лицевой области при аномалиях и деформациях и методы их диагностики: учебное пособие для студентов I–V курсов стоматологического факультета. СПб., 2009. 144 с.

47. Кочконян Т.С., Доменюк Д.А., Дмитриенко Т.Д. Проявления функциональных нарушений челюстно-лицевой области у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Тверской медицинский журнал. 2022. № 3. С. 83–86.

48. Domenyuk D.A., Melekhov S.V., Domenyuk S.D., Weisheim L.D., Analytical approach with in cephalometric studies assessment in people with various somatotypes. Archiv EuroMedica. 2019. Т. 9. No. 3. Р. 103–111.

49. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Лепилин А.В., Фомин И.В., Арутюнян Ю.С., Кондратьева Т.А. Антропометрические и конституциональные подходы в изучении клинической рентгеноанатомии структур челюстно-лицевой области (Часть I) // Институт стоматологии. 2020. № 2 (87). С. 79–81.

50. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Лепилин А.В., Фомин И.В., Арутюнян Ю.С., Кондратьева Т.А. Антропометрические и конституциональные подходы в изучении клинической рентгеноанатомии структур челюстно-лицевой области (Часть II) // Институт стоматологии. 2020. № 3 (88). С. 34–36.